



GACETA MEDICA

DE CARACAS

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

DR. LUIS RAZETTI

Organo de la Academia Nacional de Medicina
y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas



VOLUMEN 129 - N° 2

Abril - Junio de 2021

Caracas - Venezuela

Indizada en LILACS, BIREME, SCIELO, EUROPUB,
LATINDEX, REPOSITORIO SABER UCV VE, BIBLAT,
REDIB, AURA, SCOPUS, BASE De Datos
PERIODICA, AMELYCA, MIAR, SCIMAGO,
GOOGLE SCHOLAR, CROSS REF

Gaceta Médica de Caracas

Órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina
y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

Dr. Luis Razetti

Primer número publicado el 15 de abril de 1893

Editor En Jefe

Dr. Manuel Velasco

Volumen 129

Nº 2

Abril-Junio 2021

Í N D I C E

EDITORIAL

Editorial del Dr. Manuel Velasco, Editor en Jefe. 275

ARTÍCULOS ORIGINALES

COVID-19: Hallazgos hematológicos y de laboratorio en pacientes de un hospital privado de Caracas, Venezuela. Correlación con la mortalidad.

Müller A, Soyano A, Chirinos L, Ochoa A, Guillermo P, William V, Ramírez I, Galea A, Comegna M, Ravard M, Otero K, Durán M, Piña J, Marcano H, Domínguez J, Servanescu R, Ruiz F, Molina G, Flores M, Olivo E, Croce N. 279

Evaluación de la masa ósea en la posmenopausia. unidad de diagnóstico La Floresta, 2017 – 2019. Maracay. Aragua

Luzardo Antonio Canache Campos. 292

Lucha contra la infodemia en Venezuela durante la epidemia de COVID-19 - Sala Situacional Razetti, 2020

Óscar D. Omaña Ávila, Emely N. Nava Paredes, Andrea C. Lahoud El Hachem, Yoesmir Contreras Montañez, Iván A. Escalante Pérez, Juan P. Godoy, Alejandro Rísquez. 306

Identificación de redes sociales de adolescentes escolares con comportamiento antisocial y delictivo. Pedroza Cabrera Francisco Javier, López Salas Juan Salvador. 316

Mortalidad materna por sepsis. Tragedia evitable Maternidad "Concepción Palacios". 1939-2019.

Carlos Cabrera, Jeiv Gómez, Pedro Faneite, Ofelia Uzcátegui, Rafael Domínguez, Carlos Cabrera Lozada. 323

Procedimientos neuroquirúrgicos en parálisis cerebral. Estudio en 475 infantes, 1988-2018.

Jesús Manuel Rodríguez R. 337

Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. mapeo linfático.

Jean Carlos Guerra, Franco Calderaro Di Ruggiero. 343

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax en pacientes con COVID-19.

Juan Diego-Vivas, Adrián Ramírez, Fredy Rolón, José Vicente Sánchez, Alejandro Osés, Mario Sánchez, Oscar Medina-Ortiz. 356

Aneurisma de la arteria coronaria. Revisión de literatura e informe de casos en Venezuela.

Gastón Silva C, Isaubett Yajure M. 368

COVID-19 y embarazo: epidemiología y evolución clínica. Paulino Vigil-De Gracia, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Cesar Cuadra, Alexandra Rivero Fraute.	376
Endometriosis. Diagnóstico y tratamiento médico: presente y futuro. José T. Núñez Troconis.	381
Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Laura-M Sánchez-Castillejo, Erika-Paola Angarita-Fuentes, Sergio Andrés Santafé Martínez, Jesús Forgiony-Santos.	405
Feto como paciente en gestantes con COVID- 19. Alexandra Rivero Fraute, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Paulino Vigil-De Gracia, César Cuadra.	415
Prevención de COVID-19 en las gestantes eventual uso de las nuevas vacunas. César Cuadra-Sánchez, Alexandra Rivero, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Paulino Vigil-De Gracia.	421
Alogenosis por biopolímeros, revisión de la literatura y acercamiento al manejo. Joselit Torres, Cesar Oliveros.	429
COVID-19, placenta y transmisión vertical. Flor H Pujol, Reinaldo Marín, Carlos Cabrera.	436
CASOS CLÍNICOS	
Síndrome de Cushing iatrogénico en un paciente VIH por una dosis de triamcinolona. Noel Roig-Marín, Pablo Roig-Rico.	443
Traquelectomía radical vaginal con biopsia de ganglio centinela, por laparoscopia. Presentación de un caso y descripción de la Técnica Quirúrgica. Franco J Calderaro Di Ruggiero, Marko A Rezic Skiljo, Elizabeth Belandria, Viviana García, Johatson Freytez.	447
PERSPECTIVAS	
Consideraciones acerca de las vacunas de la COVID-19 en las embarazadas y madres lactantes. Ana Coromoto Carvajal de Carvajal.	454
Osteoporosis. Definición. Epidemiología. Juan Antonio Yabur.	464
HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA	
Tratamiento contra la viruela usado en el siglo XIX en la Nueva Granada. Eduardo Tuta Quintero, Ignacio Briceño Balcázar, Alejandro Rueda Rodríguez, Julio César Martínez Lozano, María Camila Martínez Ayala, Alberto Gómez Gutiérrez.	475
Utopía del tratamiento médico de la sordera: un agente cerumenolítico en el periodo colonial. Eduardo Tuta-Quintero, Ignacio Briceño-Balcázar, Julio Martínez-Lozano, Sofía Barrera-Murcia, Valentina Suarez-Ramírez1, Óscar Darío Cardozo Garzón.	482
BIOGRAFÍAS	
Santiago Ruesta, Pionero de la Salud Hispanoamericana. Leopoldo Briceño-Iragorry.	488
VARIOS	
Procesos de Co – adaptabilidad en familias de la Organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá. Andres-Sebastian Gamboa-Aldana, Nidia-Johanna Bonilla-Cruz, Jesús Forgiony-Santos, Luz-Stella Rojas-Galvis.	498
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	509
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	514

Gaceta Médica de Caracas

Official Journal of the National Academy of Medicine
and The Venezuelan Congress of Medical Sciences

Founded March 13, 1893

By

Dr. Luis Razetti

First number published on April 15, 1893

Editor In Chief

Dr. Manuel Velasco

Volume 129

No. 2

April-June 2021

I N D E X

EDITORIAL

Editorial. Dr. Manuel Velasco, Editor in Chief 275

ORIGINAL ARTICLES

COVID-19: Hematological and laboratory findings in patients from a private hospital in Caracas, Venezuela. Correlation with mortality.

Müller A, Soyano A, Chirinos L, Ochoa A, Guillermo P, William V, Ramirez I, Galea A, Comegna M, Ravard M, Otero K, Duran M, Pina J, Marcano H, Dominguez J, Servanescu R, Ruiz F, Molina G, Flores M, Olivo E, Croce N. 279

Bone mass in the post-menopause of the attended at la Floresta Diagnostic Unite Maracay 2017 – 2019.
Luzardo Antonio Canache Campos. 292

Fight against infodemic in Venezuela during the COVID-19 epidemic -Sala Situacional Razetti, 2020
Oscar D. Omana Avila, Emely N. Nava Paredes, Andrea C. Lahoud El Hachem, Yoesmir Contreras
Montanez, Ivan A. Escalante Perez, Juan P. Godoy, Alejandro Risquez. 306

Identification of social networks of school adolescents with antisocial and criminal behavior.
Pedroza Cabrera Francisco Javier, Lopez Salas Juan Salvador. 316

Maternal mortality by sepsis. Avoidable tragedy Maternity “Concepción Palacios”. 1939-2019
Carlos Cabrera, Jeiv Gomez, Pedro Faneite, Ofelia Uzcategui, Rafael Dominguez, Carlos Cabrera Lozada. 323

Neurosurgical procedures in cerebral palsy. A study in 475 children, 1988-2018.
Jesus Manuel Rodriguez R. 337

Ovarian tumors: Determination sentinel node. lymphatic mapping.
Jean Carlos Guerra, Franco Calderaro Di Ruggiero. 343

REVIEW ARTICLES

Clinical characteristics and findings on computed tomography of the thorax in patients with COVID-19.
Juan Diego-Vivas, Adrian Ramirez, Fredy Rolon, Jose Vicente Sanchez, Alejandro Oses, Mario Sanchez,
Oscar Medina-Ortiz. 356

Coronary artery aneurysm. Literature review and Case's report in Venezuela..
Gaston Silva C, Isaubett Yajure M. 368

COVID-19 and pregnancy: epidemiology and clinical evolution.
Paulino Vigil-De Gracia, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Cesar Cuadra, Alexandra Rivero Fraute. 376

Endometriosis diagnosis and medical treatment: Present and future. Jose T. Nunez Troconis.	381
Coping styles and emotional states in patients with chronic kidney insufficiency (CRI). Laura-M Sanchez-Castillejo, Erika-Paola Angarita-Fuentes, Sergio Andres Santafe Martinez, Jesus Forgiony-Santos.	405
Fetus as a patient in pregnant women with COVID-19. Alexandra Rivero Fraute, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Paulino Vigil-De Gracia, Cesar Cuadra.	415
Prevention of COVID-19 in pregnant women, eventual use of new vaccines. Cesar Cuadra-Sanchez, Alexandra Rivero, Carlos Cabrera, Pedro Faneite, Paulino Vigil-De Gracia.	421
Biopolymer allogenosis. literature review and approach to management. Joselit Torres, Cesar Oliveros.	429
COVID-19, placenta, and vertical transmission. Flor H Pujol, Reinaldo Marin, Carlos Cabrera.	436
CASE REPORTS	
Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV patient because of a dose of triamcinolone Noel Roig-Marin, Pablo Roig-Rico.	443
Vaginal radical trachelectomy with sentinel node biopsy, by laparoscopy. Case presentation and description of the Surgical Technique. Franco J Calderaro Di Ruggiero, Marko A Rezic Skiljo, Elizabeth Belandria, Viviana Garcia, Johatson Freytez.	447
PERSPECTIVES	
Considerations about COVID-19 vaccines in pregnant and nursing mothers. Ana Coromoto Carvajal de Carvajal.	454
Osteoporosis. Definition. Epidemiology. Juan Antonio Yabur.	464
HISTORY AND PHILOSOPHY OF MEDICINE	
Smallpox treatment used in the 19 th century in New Granada. Eduardo Tuta Quintero, Ignacio Briceno Balcazar, Alejandro Rueda Rodriguez, Julio Cesar Martinez Lozano, Maria Camila Martinez Ayala, Alberto Gomez Gutierrez.	475
Utopia of medical treatment of deafness: A cerumenolytic agent in the colonial period. Eduardo Tuta-Quintero, Ignacio Briceno-Balcazar, Julio Martinez-Lozano, Sofia Barrera-Murcia, Valentina Suarez-Ramirez, Oscar Dario Cardozo Garzón.	482
BIOGRAPHIES	
Santiago Ruesta, Pioneer of Hispanic American Health. Leopoldo Briceno-Iragorry.	488
VARIOUS	
Co-adaptability processes in families of the Organization Aldeas Infantiles SOS Bogotá. Andres-Sebastian Gamboa-Aldana, Nidia-Johanna Bonilla-Cruz, Jesus Forgiony-Santos, Luz-Stella Rojas-Galvis.	498
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	509
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	514

Editorial

Manuel Velasco

Editor in Chief

We are pleased to announce the publication of Volume 129, Issue Number 2, April-June, 2021 of the Gaceta Medica de Caracas.

The following articles were accepted for publication by using the conventional peer review. In total, we present 24 excellent and interesting articles:

- 1) Hematological and laboratory findings in COVID-19 infected patients from a private hospital in Caracas, Venezuela, by Muller et al.
- 2) The specific findings on computerized chest tomography along with the clinical characteristics of the patients infected with COVID-19, by Vivas et al.
- 3) The considerations about COVID-19 vaccines, in pregnant and nursing mothers by Carvajal
- 4) Coronary artery aneurisms, by Silva et al.
- 5) COVID-19 infection and pregnancy: epidemiology and clinical evolution, by Vigil et al.
- 6) Endometriosis: diagnosis and treatment, by J Nuñez Troconis.
- 7) Coping styles and emotional states in patients with chronic kidney insufficiency by, Sanchez et al.
- 8) Bone mass in the post-menopause women, by Canache.
- 9) Fetus as a patient in pregnant women with COVID-19, by Rivero et al.
- 10) Prevention of COVID-19 in pregnant women, the eventual use of new vaccines, by Cuadra et al.
- 11) Fight against infodemic in Venezuela during the COVID-19 epidemic - Sala Situacional Razetti, 2020, by Omaña Ávila et al.
- 12) Identification of social networks of school adolescents with antisocial and animal behavior, by Pedroza et al.
- 13) Biopolymer allogenesi: Approach to management, by Torres et al.
- 14) Maternal mortality by sepsis, by Cabrera et al.
- 15) Osteoporosis: Definition and epidemiology, by J Yabur.
- 16) Neurosurgical procedures in cerebral palsy, by J Rodriguez.
- 17) Co-adaptability processes in families of the organization: Aldeas Infantiles, by Gamba et al
- 18) COVID-19, placenta and vertical transmission, by Pujol et al.
- 19) Santiago Ruesta, Pioneer of hispanic american health, by L Briceño-Iragorri.
- 20) Iatrogenic Cushing syndrome in an HIV patient due to a dose of triamcinolone, by Roig et al.
- 21) Vaginal radical trachelectomy with sentinel node biopsy, by laparoscopy, by Calderaro et al.

EDITORIAL

22) Smallpox treatment used in the 19th century in New Granada, by Tuta, et al.

23) Ovarian tumors: determination sentinel node, by Guerra et al.

24) Utopia of medical treatment of deafness: a cerumenolytic agent in the colonial period, by Tuta, et al.

The *Gaceta Medica de Caracas* is currently indexed to the following database and metrics: Lilacs-Bireme, Scielo, EuroPub, Latindex 1.0, Saber repository UCV.VE, Biblat, Aura, Scopus (Elsevier), Periodica Database, Redalyc, Amelyca, Redib (connected to Web of Science), Miar, Scimago, thanks to the management of Lic. Yracelis Jimenez, Computer Technician, who will also manage the DOI processing.

I thank the following collaborators: Dr. Anita Stern Israel (Senior editor) for her intense work in processing the articles to the reviewers' ad hoc and receiving the reviewers' commentaries for the different articles submitted for publication *Gaceta Medica de Caracas*.

As we promise, *Gaceta Medica de Caracas* is improving international visibility. We expect that the H index and impact factor of the journal will dramatically increase soon for the benefit of the journal and of the National Academy of Medicine of Venezuela.

I also express my thanks to Drs. Valmore Bermudez, Juan De Sanctis, and Lilia Cruz for helping culminate the published number of the journal. Their advisory to the *Gaceta Medica de Caracas* editors is appreciated.

I would like to acknowledge Dr. Rogelio Perez D'Gregorio for his work in diagramming the journal's number.

Finally, I would like to thank the authorities of the National Academy of Medicine of Venezuela, especially Dr. Enrique Lopez Loyo, President of the National Academy of Medicine of Venezuela, for the constant support to our work for the publication of the *Gaceta Medica de Caracas*, the official journal of the National Academy of Medicine of Venezuela.

Editorial

Manuel Velasco

Editor en jefe

Nos complace anunciar la publicación del Volumen 129, Número 2, abril-junio, 2021 de la Gaceta Médica de Caracas.

Los siguientes artículos fueron aceptados para su publicación utilizando el procedimiento convencional de revisión por pares. En total, se presentan 24 excelentes e interesante artículos:

- 1) Hallazgos hematológicos y de laboratorio en pacientes infectados por COVID-19 de un hospital privado en Caracas, Venezuela, por Müller y col.
- 2) Los hallazgos específicos de la tomografía computarizada de tórax junto con las características clínicas de los pacientes infectados por COVID-19, por Diego Vivas y col.
- 3) Las consideraciones sobre las vacunas COVID-19, en mujeres embarazadas y lactantes, por A Carvajal
- 4) Aneurismas de las arterias coronarias, por Silva y col.
- 5) Infección por COVID-19 y embarazo: epidemiología y evolución clínica, por Vigil y col.
- 6) Endometriosis: diagnóstico y tratamiento, por J Núñez Troconis.
- 7) Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica, por Sánchez y col.
- 8) Masa ósea en mujeres posmenopáusicas, por L Canache.
- 9) Feto como paciente en gestantes con COVID-19, por Rivero y col.
- 10) Prevención de COVID-19 en mujeres embarazadas, el eventual uso de nuevas vacunas, por Cuadra y col.
- 11) Lucha contra la infodemia en Venezuela durante la epidemia de COVID-19 - Sala Situacional Razetti, 2020, por Omaña Ávila y col.
- 12) Identificación de redes sociales de adolescentes escolares con comportamiento antisocial y animal por, Pedroza y col.
- 13) Alogénesis de biopolímeros: enfoque de la gestión, por Torres y col.
- 14) Mortalidad materna por sepsis, por Cabrera y col.
- 15) Osteoporosis: Definición y epidemiología, por J Yabur.
- 16) Procedimientos neuroquirúrgicos en parálisis cerebral, por J Rodríguez.
- 17) Procesos de co-adaptabilidad en familias de la organización: Aldeas Infantiles, por Gamba y col.
- 18) COVID-19, placenta y transmisión vertical, por Pujol y col.
- 19) Santiago Ruesta, pionero de la salud hispánica americana, por L Briceño-Iragorri.
- 20) Síndrome de Cushing iatrogénico en un paciente con VIH debido a una dosis de

triamcinolona, por Roig y col.

21) Traquelectomía radical vaginal con biopsia de ganglio centinela, por laparoscopia, por Calderaro y col.

22) Tratamiento contra la viruela utilizado en el siglo XIX en la Nueva Granada, por Tuta y col.

23) Tumores de ovario: determinación del ganglio centinela, por Guerra y col.

24) Utopía del tratamiento médico de la sordera: un agente cerumenolítico en el período colonial, por Tuta y col.

La Gaceta Médica de Caracas está indexada a las siguientes bases de datos y métricas: Lilacs-Bireme, Scielo, EuroPub, Latindex 1.0, Saber repositorio UCV.VE, Biblat, Aura, Scopus (Elsevier), Periodica Database, Redalyc, Amelyca, Redib (conectado a Web of Science), Miar, Scimago, gracias a la gestión de la Lic. Yracelis Jimenez, Técnica en Computación, quien también gestionará el proceso de adjudicación del DOI.

Agradezco a los siguientes colaboradores: Dra. Anita Stern Israel (Editora Senior) por su intenso trabajo en el procesamiento de los artículos, envío a los revisores ad hoc y en la recepción de los

comentarios de los revisores para los diferentes artículos presentados para publicación en Gaceta Médica de Caracas.

Como prometimos, la Gaceta Médica de Caracas está mejorando la visibilidad internacional. Esperamos que el índice H y el factor de impacto de la revista aumenten drásticamente pronto para beneficio de la revista y de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela.

También expreso mi agradecimiento a los Drs. Valmore Bermúdez, Juan De Sanctis y Lilia Cruz por ayudar a culminar el número publicado de la revista. Se agradece su asesoramiento a los editores de Gaceta Médica de Caracas.

Quisiera agradecer al Dr. Rogelio Pérez D'Gregorio por su trabajo en la diagramación del número de la revista.

Finalmente, quisiera agradecer a las autoridades de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, en especial al Dr. Enrique López Loyo, Presidente de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, por el apoyo a nuestro trabajo para la publicación de la Gaceta Médica de Caracas, la revista oficial de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela.

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2020-2022

Presidente: Dr. Enrique Santiago López Loyo
Vicepresidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta
Secretario: Dr. Huníades Urbina-Medina
Tesorero: Dra. Lilia Cruz de Montbrun
Bibliotecario: Dr. Guillermo Colmenares Arreaza

Individuos de Número

Sillón I:	Dra. Aixa Müller de Soyano	Sillón XXI:	Dra. Claudia Blandenier de Suárez
Sillón II	Dr. Miguel José Saade Aure	Sillón XXII:	Dr. Huníades Urbina-Medina
Sillón III	Dr. Marco Sorgi Venturoni	Sillón XXIII:	Dr. José A. O'Daly Carbonell
Sillón IV:	Dr. Rafael Muci Mendoza	Sillón XXIV:	Vacante
Sillón V:	Dr. Miguel González Guerra	Sillón XXV:	Dr. Felipe Martín Piñate
Sillón VI:	Dr. Saúl Krivoy	Sillón XXVI:	Dr. Claudio Aoün Soulie
Sillón VII:	Dr. Guillermo Colmenares A	Sillón XXVII:	Dr. Mauricio Goihman Yahr
Sillón VIII:	Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Dr. Otto Rodríguez Armas	Sillón XXIX:	Dr. Julio Borges Iturriza
Sillón X:	Dr. José Ramón Poleo*	Sillón XXX:	Dr. Félix José Amarista
Sillón XI:	Dr. Saúl Kizer Yorniski	Sillón XXXI:	Dr. Enrique López Loyo
Sillón XII:	Dr. Alfredo Díaz Bruzual	Sillón XXXII:	Dra. Ofelia Uzcátegui U.
Sillón XIII:	Dr. José Francisco	Sillón XXXIII:	Dr. Nicolas Bianco Colmenares
Sillón XIV:	Dr. Oscar Beaujón Rubín	Sillón XXXIV:	Dr. Otto Lima Gómez
Sillón XV:	Dr. Víctor Ruesta	Sillón XXXV:	Dr. Ítalo Marsiglia
Sillón XVI:	Dr. Harry Acquatella M	Sillón XXXVI:	Dr. Antonio Clemente H
Sillón XVII:	Dra. Isis Nézer de Landaeta	Sillón XXXVII:	Dr. Juan Antonio Yabur Tarrazzi
Sillón XVIII:	Dr. José M Guevara Iribarren	Sillón XXXVIII:	Dr. Rafael Apitz Castro
Sillón XIX:	Dra. Lilia Cruz de Montbrun	Sillón XXXIX:	Dra. Doris Perdomo de Ponce
Sillón XX:	Dr. Pedro Faneite Antique	Sillón XL:	Dr. Horacio Vanegas

* (Electo)

Miembros Correspondientes Nacionales

1. Dra. Eddy Verónica Mora (Carabobo)
2. Dr. José Alberto Briceño Polacre (Trujillo)
3. Vacante
4. Dr. José Luis Cevallos (Caracas)
5. Dr. Israel Montes de Oca (Caracas)*
6. Vacante
7. Dra. Laura C Vásquez de Ricciardi (Trujillo)
8. Dr. Jesús Enrique González Alfonso (Caracas)
9. Dr. Oswaldo Guerra Zagarzazu (Carabobo)
10. Vacante
11. Dr. José Alejandro Corado Ramírez (Carabobo)
12. Dra. Evelyn Figueroa de Sánchez (Carabobo)
13. Dr. Sergio Osorio Morales (Zulia)
14. Dr. Rafael María Rosales Acero (Táchira)
15. Dra. Myriam del Valle Marcano Torres (Carabobo)
16. Vacante
17. Dr. Wilmar de Jesús Briceño Rondón (Barinas)
18. Dra. Emely Zoraida Karam Aguilar (Caracas)
19. Dr. Jesús Eduardo Meza Benítez (Carabobo)
20. Dra. Elsa Báez de Borges (Caracas)
21. Dr. Jesús Alfonso Osuna Ceballos (Mérida)
22. Vacante
23. Vacante
24. Vacante
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Vacante
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Valera)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Maturín)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Dr. Manuel de Jesús Velasco (Caracas)
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Dr. Eduardo Morales Briceño (Caracas)
34. Dra. Laddy Casanova de Escalona
35. Dr. José Ramón Guzmán (Zulia)
36. Dra. Mercedes López de Blanco (Caracas)
37. Dr. José T. Nuñez Troconis (Zulia)
38. Dra. Enriqueta Sileo Giuseffi (Caracas)
39. Dr. Marino José González Reyes (Caracas)
40. Dr. Luzardo Canache Campos (Aragua)
41. Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero (Caracas)
42. Vacante
43. Dr. José Manuel De Abreu D'Monte (Caracas)
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Vacante
47. Dr. Andrés Soyano López (Caracas)
48. Dra. Janice Fernández de D'Pool (Zulia)
49. Dra. Rosa Cedeño de Rincón (Zulia)
50. Dr. Raúl Fachin Viso (Carabobo)

Miembros Correspondientes Extranjeros

1. Dr. Vladimir Hachinsky (Canadá)
2. Dr. Remigio Vela Navarrete (España)
3. Dr. Zoilo Cuellar Montoya (Colombia)
4. Dr. Alvaro Rodríguez González (Colombia)
5. Dr. Pedro Grases (Costa Rica)
6. Dr. Igor Palacios (Estados Unidos)
7. Dr. Otto Gago (Estados Unidos)
8. Dr. Francisco López Muñoz (España)
9. Dr. Eduardo Pretell Zárate (Perú)
10. Dr. Harold Zur Hausen (Alemania)
11. Dr. Henry Lynch (Estados Unidos)
12. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell (Argentina)
13. Dr. J. Aurelio Usón Calvo (España)
14. Dr. José Augusto Da Silva Messias (Brasil)
15. Vacante
16. Dr. Juan del Rey Calero (España)
17. Dr. Jean Civatte (Francia)
18. Dra. Carmen Luisa García de Insausti (España)
19. Dr. Andrew V. Schally (Estados Unidos)
20. Dr. Terence J Ryan (Inglaterra)
21. Dr. Jean Pierre Delmont (Francia)
22. Dr. Francisco A Kerdel (Estados Unidos)
23. Dr. Jörg G.D. Bismayer (Austria)
24. Dr. John Uribe M. (Estados Unidos)
25. Dr. José Esparza (Estados Unidos)
26. Dr. Augusto Bonilla Barco (Ecuador)
27. Dr. Kenneth Kenyon (Estados Unidos)
28. Vacante
29. Dr. Janis V. Klavins (Estados Unidos)
30. Dr. Francisco Marty (Estados Unidos)

Invitados de Cortesía

(Dado su carácter todavía no son Académicos)

Dr. Rafael Arteaga Romero
Dra. Elvia Irene Badell Madrid
Dr. César Blanco Rengel
Dra. Susana Blanco Sobrino
Dr. Carlos Cabrera Lozada
Dra. Alba Cardozo
Dr. Pedro Ignacio Carvallo
Dr. Jaime Díaz Bolaños
Dra. Maritza Durán
Dr. Antonio A Eblen Zaijjur
Dr. Mariano Fernández S.
Dr. Cutberto Guarapo Rodríguez
Dr. Peter Gunczler

Dr. David Lobo
Dra. Ana María Martínez
Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. José Félix Oletta López
Dr. Saúl Peña Arciniegas
Dr. Rafael Rangel Aldao
Dr. Omar Reyes Morales
Dr. Jesus Rodríguez Ramírez
Dr. Germán Rojas Loyola
Dr. Rafael Romero Reverón
Dr. Tomás José Sanabria Borjas
Dr. Herbert Stegemann
Dra. María Yanes Herrera

Comité Editorial de la Gaceta Médica de Caracas (Editorial Board)

Editor en jefe (Editor in Chief)

Dr. Manuel Velasco (UCV, ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editor consultante (Consulting Editor)

Dr. Enrique Santiago López Loyo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editor Gerente (Senior Editor)

Dra. Anita Stern de Israel (UCV, Venezuela)

Editores Honorarios (Honorary Editors in Chief)

Dr. Antonio Clemente (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Rafael Muci Mendoza (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Doris Perdomo de Ponce (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, México)

Editores Asociados (Associate Editors)

Dr. Harry Acquatella (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Lissé Chiquinquirá Angarita Dávila (Universidad Andres Bello: Talcahuano, Concepción, Biobio, CL Chile)

Dr. Claudio Aoün (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Gustavo Aroca (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. Alexis Bello (Hospital de Clínicas, Caracas, Venezuela)

Dr. Leopoldo Briceño-Iragorry (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Lilia Cruz (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Jorge Escobedo (UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO, México)

Dr. Mariano Fernández (UCV, Venezuela)

Dr. José Francisco (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. José María Guevara (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Saúl Kízer (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Saúl Krivoy (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, EE. UU)

Dr. Felipe Martín Piñate (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. José Parra (Universidad de Guadalajara, México)

Dra. Diana Marcela Rojas (Universidad Andrés Bello: Talcahuano, Concepción, Biobio, CL, Chile)

Dr. Tomas Sanabria (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Enriqueta Sileo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Gastón Silva (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA y Policlínica Metropolitana, Caracas, Venezuela)

Dr. Marco Sorgi (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Andrés Soyano (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Hunfades Urbina (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dra. Ofelia Uzcátegui (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Horacio Vanegas (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Juan Yabur (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Comité Editorial de la Gaceta Médica de Caracas (Editorial Board) Continuación

Editores Ejecutivos (Executive Guest Editors)

Dr. Luis Alcocer (Universidad Autónoma de México, México)
Dr. Ezequiel Bellorin Font (Universidad de Cleveland, EE. UU)
Dr. Raúl Carlini (Hospital Universitario, Caracas, Venezuela)
Dr. Guillermo Colmenares (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Manuel Guzmán Blanco (Centro Médico de Caracas, Venezuela)
Dr. Zafar Israili (Universidad de Emory, EE. UU)
Dra. Isis Nézer de Landaeta (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dra. Alicia Ponte Sucre (IME-UCV, Venezuela)
Dr. Heberto Suarez Roca (LUZ, EE. UU)
Dr. Herbert Stegeman (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Editores de Sección (Section Editors)

Dr. Oscar Aldrey (Instituto Médico, La Floresta, Venezuela)
Dr. Valmore Bermúdez (USB, Colombia)
Dra. Claudia Blandenier de Suárez (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Claudio Borghi (Universidad de Bologna, Italia)
Dr. Juan De Sanctis (Universidad de Olomouc, República Checa)
Dr. Luis Juncos (J Robert Cade Foundation, Argentina)
Dr. Carlos Ferrario (Universidad de Carolina del Norte, EE. UU)
Dr. Claudio Ferri (Università degli Studi dell'Aquila, Italia)
Dr. Patricio López Jaramillo (Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Colombia)
Dr. Héctor Marcano (Hospital Universitario de Caracas, Venezuela)
Dr. Oscar Noya (Instituto de Medicina Tropical, UCV, Venezuela)
Dr. José Andrés Octavio (Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela)
Dr. José A O'Daly (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Stefano Omboni (Italian Institute of Telemedicine, Italia)
Dr. Gianfranco Parati (University of Milano-Bicocca, Italia)
Dr. José Ramón Poleo (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)
Dr. Bernardo Rodríguez Iturbe (Instituto Nacional Ignacio Chávez, México)
Dr. Félix Tapia (Instituto de Biomedicina-UCV, Venezuela)

Editores Asistentes (Assistant Editors)

Dr. Henry Collet Camarillo (Clínica Ávila, Venezuela)
Dr. Freddy Contreras (UCV, Venezuela)
Dr. Giuseppe Crippa (Unidad de Hipertensión Arterial Piacenza, Italia)
Dra. Maricarmen Chacín (USB, Colombia)
Dra. María Sofía Martínez Cruz (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dra. Dolores Moreno (Instituto de Biología Molecular -UCV, Venezuela)
Dr. Alexis García (Instituto de Inmunología, UCV, Venezuela)
Dra. Jenny Garmendia (Instituto de Biología Molecular-UCV, Venezuela)
Dr. Edward Rojas (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dr. Juan Salazar (La Universidad del Zulia, Venezuela)
Dr. Francisco Tortoledo (España)

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

Los miembros de las Comisiones son **árbitros de la Gaceta Médica de Caracas**

1. CREDENCIALES

Antonio Clemente Heimerdinger	clementea2@gmail.com
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Rafael Muci-Mendoza	rafaelmuci@gmail.com
Harry Acquatella Monserrate	hacquatella@gmail.com
Alfredo Díaz Bruzual	diazbruzual@gmail.com
Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Oscar Beaujon Rubín	obr9773582mbb@gmail.com
Luis Ceballos García	luisceballosg@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: Dr. Claudio Aoñin S

Secretario: Dr. Miguel Saade

2. MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

Eduardo Morales Briceño	eduardomoralesb@gmail.com
Marino González Reyes	marinojgonzalez@gmail.com
Aixa Müller	asoyano@gmail.com
Herbert Stegemann	hstegema@gmail.com
José Rodríguez Casas	rodriguezcasasjose@yahoo.com
Maritza Durán	maritzamanueladaniela@gmail.com

Presidente: Dr.

Secretario: Dr.

3. CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Felipe Martín Piñate	felipemartinp@yahoo.es
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Enrique S. López Loyo	lopezloyoe@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com
Saúl Krivoy	alfabeta38@gmail.com
José A.O'Daly Carbonell	jaocjesus@hotmail.com
Marco Sorgi Venturoni	marcosorgiv@gmail.com
Claudia Blandenier de Suárez	bds.ca18@gmail.com
Eddy Verónica Mora	eddyveronica@gmail.com
José Manuel De Abreu	josemanueldeabreu@gmail.com
César Blanco Rengel	ceblanco1@hotmail.com
Jaime Díaz Bolaños	Jaime.diazbolaos@gmail.com
Franco Calderaro	francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. José Manuel D'Abreu

Secretaria: Dra. Eddy Verónica Mora

4. PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

Leopoldo Briceño-Iragorry	lbricenoi@gmail.com
Huníades Urbina-Medina	urbinaimedina@gmail.com
Enriqueta Sileo	enriquetasileo6@gmail.com
María Eugenia Mondolfi	memondolfi@gmail.com

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

Mercedes López de Blanco
Luis Ceballos García
José Manuel Francisco
Rafael Arteaga Romero
Elvia Badell Madrid

checheta75@gmail.com
luisceballosg@gmail.com
chenofra@gmail.com
radar25@gmail.com
elvirenebadell@hotmail.com

Presidente Dra. Mercedes López de Blanco Secretaria Dra. Enriqueta Sileo

5. OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Alfredo Díaz Bruzual
Ofelia Uzcátegui Uzcátegui
Pedro Faneite Antique
Juan Antonio Yabur
Saúl Kizer
Carlos Cabrera Lozada
Franco Calderaro

diazbruzual@gmail.com
ofeluz135@gmail.com
faneitep@hotmail.com
jayabur@gmail.com
kizeres@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. Saúl Kizer

Secretario: Dr. Carlos Cabrera Lozada

6. MEDICINA SOCIAL, SALUD PÚBLICA Y EDUCACIÓN MÉDICA

Antonio Clemente Heimerdinger
José Francisco
Marino González Reyes
Juan Yabur
Eduardo Morales Briceño
Herbert Stegemann
Mariano Fernández
Saúl Peña Arciniegas
José Félix Oletta
María Yanes.
Rafael Rangel Aldao

clementea2@gmail.com
chenofra@gmail.com
marinojgonzalez@gmail.com
jayabur@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
hstegema@gmail.com
marianofernandez@ucv.ve
saulpena09@gmail.com
jofeole@hotmail.com
cridan2009@hotmail.com
rrangel@usb.ve

Presidente: Dr. Antonio Clemente H

Secretario: Dr. Saúl Peña Arciniegas

7. CIENCIAS BÁSICAS

Harry Acquatella Monseratte
José A. O'Daly Carbonell
Mauricio Gohman
Lilia Cruz
Horacio Vanegas
Andrés Soyano López
Rafael Romero Reverón
Jesús Rodríguez Ramírez

hacquatella@gmail.com
jaocjesus@hotmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
lcr13118@gmail.com
horaciovan@gmail.com
soyanolop@gmail.com
rafa1636@yahoo.es
drjmrodriguezr@yahoo.es

Presidente: Dr. Harry Acquatella M

Secretario: Dr. José O'Dally Carbonell

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

8. BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

José María Guevara
Felipe Martín Piñate
Julio Borges Iturriza
Isis Nézer de Landaeta
Rafael Apitz
Mauricio Goihman
Enriqueta Sileo
Andrés Soyano López

Presidente: Dr.

josemaguir@gmail.com
felipemartinp@yahoo.es
jriturriza@gmail.com
landaetanezer@yahoo.com
rapitz@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
enriquetasileo6@gmail.com
soyanolop@gmail.com

Secretario: Dr.

9. CULTURA Y HUMANISMO

Leopoldo Briceño-Iragorry
Enrique López Loyo
Lilia Cruz Rodríguez
Mauricio Goihman
Jesús Rodríguez Ramírez
Rafael Romero Reverón
Maritza Durán

Presidente: Dr.

lbricenoi@gmail.com
lopezloyoe@gmail.com
lcr13118@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
drjmrodriguezr@yahoo.es
rafa1636@yahoo.es
maritzamanueladaniela@gmail.com

Secretario: Dr.

10. COMISIÓN EDITORA DEL PORTAL WEB

Lila Cruz
Maritza Durán (Medicina Interna)
María Eugenia Landaeta (Infectología)
Germán Rojas Loyola (Pediatría)
José Luis Cevallos (Endocrinología)
Carlos Cabrera Lozada (Obstetricia)
José Manuel De Abreu (Cirugía)

Coordinadora: Dra. Lilia Cruz

lcr13118@gmail.com
maritzamanueladaniela@gmail.com
mariaeugenialandaeta1@gmail.com
grojasloyola@gmail.com
cevallosj1@gmail.com
carloscabreralezada@gmail.com
josemanueldeabreu@gmail.com

Normas para los autores de publicaciones en la “Gaceta Médica de Caracas”

La revista Gaceta Médica de Caracas (GMC) es una publicación periódica, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina y del Congreso Venezolano de Ciencias Médicas. Se publica cuatro veces al año y recibe manuscritos inéditos que de ser aceptados por el Comité Redactor, no podrán ser publicados parcial o totalmente en otra parte, sin el consentimiento del Comité Redactor de la GMC.

La GMC sigue las Recomendaciones para la realización, informe, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas conocidas como Recomendaciones ICMJE [www.ICMJE.org, Gac Méd Caracas. 2020;128(1):77-111]. Las unidades deben presentarse de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI) [Gac Méd Caracas. 2015;123(1):46-71].

En la GMC se dará cabida a los trabajos realizados por profesionales de la medicina o especialidades conexas, presentados en la Academia, en los Congresos de Ciencias Médicas y los que sugiera la Corporación a través del Comité Científico, y aceptación final por la Dirección-Redacción. Los manuscritos enviados a la GMC —escritos en español o en inglés—, serán revisados por el Comité Editorial y —si reúnen la calidad científica y cumplen con las normas de presentación necesarias— serán sometidos a un proceso de arbitraje externo por personas con competencias similares a las de los productores del trabajo (pares) para su debida evaluación. Queda entendido que el Comité Editorial puede rechazar un manuscrito, sin necesidad de acudir al proceso de arbitraje, si se incumple con lo mencionado.

La opinión, crítica y recomendaciones de los revisores son recibidas en forma escrita y anónima y se enviarán a los autores, cuando así lo decida la Dirección-Redacción.

Todos los trabajos deberán ser enviados por Internet y en papel escrito en computadora a doble espacio, letra Times New Roman tamaño 12, por el anverso del papel, tamaño carta, con amplio margen libre en todo el contorno.

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

- Artículos de revisión
- Artículos originales
- Artículos especiales
- Casos clínicos
- Historia y filosofía de la medicina
- Información epidemiológica
- Bioética

- Comunicaciones breves
- Perlas de observación
- Noticias y cartas al editor
- Varios

Los trabajos enviados deberán cumplir con los requisitos que se describen a continuación.

EDITORIALES

Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica y otros que considere la Dirección-Redacción.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Deberán contener en la página frontal, el título conciso e informativo del trabajo; nombre(s) y apellido(s) de cada autor; grados académicos de los autores e institución en la cual se realizó el trabajo; nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia; un título corto de no más de 40 caracteres (contando espacios y letras) y las palabras clave.

Los trabajos originales, revisiones sistemáticas y metanálisis deben tener un resumen estructurado, como se indica a continuación:

Debe contener un máximo de 250 palabras, y los siguientes segmentos:

- Introducción: ¿Cuál es el problema principal que motivó el estudio?
- Objetivo: ¿Cuál es el propósito del estudio?
- Métodos: ¿Cómo se realizó el estudio? (selección de la muestra, métodos analíticos y observacionales).
- Resultados: ¿Cuáles son los aspectos más importantes? (datos concretos y en lo posible su significancia estadística)
- Conclusión: ¿Cuál es la más importante que responde al objetivo?

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

Resumen en inglés

Debe corresponderse con el resumen en español. Se sugiere que este sea revisado por un traductor experimentado, a fin de garantizar la calidad del mismo.

Introducción

Incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada por la bibliografía.

Método

Señalar claramente las características de la muestra, el o los métodos empleados con las referencias pertinentes, de forma que se permita a otros investigadores, realizar estudios similares.

Resultados

Incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión

Relacionar los resultados con lo reportado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

Conclusión

Describir lo más relevante que responda al objetivo del estudio.

Agradecimientos

En esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones así como los financiamientos.

Referencias

Se presentarán de acuerdo con las Recomendaciones ICMJE.

Indicarlas con números arábigos entre paréntesis en forma correlativa y en el orden en que aparecen por primera vez en el texto, cuadros y pie de las figuras. En las citas de revistas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al.,

- a. Artículos en revistas o publicaciones periódicas: apellido(s) del autor(es), inicial del nombre(s). Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista: año; volumen: páginas, inicial y final. Ejemplo: Puffer R. Los diez primeros años del Centro Latinoamericano de la Clasificación de Enfermedades. Bol. Of San Pam. 1964;57:218-229.
- b. Libros: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre(s). Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año. Ejemplo: Plaza Izquierdo F. Doctores venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Caracas: Fundación Editorial Universitaria, 1996. (No lleva "Edición" por tratarse de la primera).
- c. Capítulo de un libro: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre. Título del capítulo. En: apellido(s) e inicial(es) del editor(es) del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año.p. página inicial y final. Ejemplo: Aoün-Soulie C. Estado actual de la salud en Venezuela. En: Aoün-Soulie C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.87-124- (No lleva "Edición" por tratarse de la primera).

Fotografías

Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia.

En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

Se publicarán únicamente trabajos originales de presentaciones en Congresos de Ciencias Médicas. Serán enviados a la Gaceta por los coordinadores, quienes se responsabilizarán de la calidad, presentación de los manuscritos, secuencia y estructura, incluyendo un resumen general en español y en inglés, en formato libre y que no excedan de 250 palabras. Cada contribución no excederá de 10 cuartillas y deberá apegarse a lo señalado en estas instrucciones a los autores.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Versarán sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el correspondiente deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y anexará una lista bibliográfica de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema.

Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Incluir un resumen general en español y en inglés que no exceda de 150 palabras. La extensión máxima del trabajo será de 20 cuartillas. Las ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía suficiente y adecuada y en la forma antes descrita.

ARTÍCULOS ESPECIALES

Son aquellas contribuciones que por su importancia el Comité Redactor considere su inclusión en esta categoría.

CASOS CLÍNICOS

Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre. Constará de introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y referencias, con una extensión máxima de 10 cuartillas y apegadas a las instrucciones a los autores.

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

En esta sección se incluirán los artículos relacionados con aspectos históricos, filosóficos, bases conceptuales y éticas de la medicina. Aunque su estructura se dejará a criterio del autor, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, referencias bibliográficas citadas en el texto y en listadas al final del manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de GMC.

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

Se informará sobre los avances y descubrimientos terapéuticos más recientes aparecidos en la literatura nacional e internacional y su aplicación en nuestro ámbito médico. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y con un máximo de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés, en formato libre (máximo 100 palabras).

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Será una sección de información periódica sobre los registros epidemiológicos nacionales e internacionales, destacando su importancia, su comparación con estudios previos y sus tendencias proyectivas. La extensión máxima será de cuatro cuartillas y deberá incluir resúmenes en español en inglés (máximo 100 palabras), en formato libre.

COMUNICACIONES BREVES

Serán consideradas en esta sección, los informes preliminares de estudios médicos y tendrán la estructura formal de un resumen como se describió previamente (máximo 150 palabras). Se deberán incluir 10 citas bibliográficas como máximo.

BIOÉTICA

Se plantearán los aspectos éticos del ejercicio profesional y aquellos relacionados con los avances de la investigación biomédica y sus aplicaciones preventivas y terapéuticas. Su extensión máxima será de cuatro cuartillas y cuatro referencias bibliográficas, deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre.

EL MÉDICO Y LA LEY

Esta sección estará dedicada a contribuciones tendientes a informar al médico acerca de las disposiciones legales, riesgos y omisiones de la práctica profesional que puedan conducir a enfrentar problemas legales. Su máxima extensión será de cuatro cuartillas y no más de cinco referencias bibliográficas. Deberá incluir resúmenes en español e inglés (máximo 100 palabras).

NOTICIAS Y CARTAS AL EDITOR

Cartas al editor son breves informes de observaciones clínicas o de laboratorio, justificadas por los datos controlados pero limitado en su alcance, y sin suficiente profundidad de investigación para calificar como artículos originales. Al igual que los artículos originales, estos manuscritos están sujetos a arbitraje. Las cartas al editor son accesible para búsquedas bibliográficas, y citadas como artículos originales, reuniendo lo siguiente:

1. Ser breve. Llenar 2 páginas en la revista impresa, aunque los manuscritos que excedan este pueden ser ocasionalmente aceptados para su publicación en la discreción de los editores. En general, una Carta al

Editor no debe exceder de 1 000 palabras, sin incluir las leyendas, figuras y referencias. Tener en cuenta: que al superar significativamente estos límites puede ser devuelto a los autores para acortar antes de la revisión.

2. Título breve y relevante en una página.
3. Resumen corto que integre las conclusiones del informe para un público con orientación clínica.
6. Nombre(s) del autor(es), títulos académicos, instituciones(s) y ubicación.
7. Un máximo de nueve referencias.
8. Se limitará a un total de 2 figuras y/o cuadros.

Presentación del manuscrito

El manuscrito debe ir acompañado de una carta, dirigida al editor, en la que todos los autores aceptan, con su firma, que han participado activamente en su desarrollo y ejecución, y que el manuscrito está siendo enviado a la consideración de la GMC. En esta carta, los autores deben indicar que la obra presentada es original, que no ha sido publicada previamente, y que no está bajo consideración para publicación en otra revista, que no existe conflictos de interés, y que tiene la aprobación del Comité de Bioética de la institución donde se efectuaron las investigaciones en humanos o en animales de experimentación. La aprobación para su publicación conducirá a ceder los derechos de autor a la GMC. Las opiniones contenidas en el artículo, son responsabilidad de los autores. La GMC, no se hace responsable de las opiniones emitidas por los autores.

El orden de la autoría acreditado debe ser una decisión conjunta de los coautores.

Los trabajos se deben enviar en versión electrónica a: acamedve880@gmail.com en un archivo de Microsoft Word y dos ejemplares impresos a la siguiente dirección: Apartado de Correo 804-A, Caracas 1010-A, Venezuela. Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco. Caracas 1010. Venezuela.

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo a las Instrucciones para los Autores. Se enviará un recibo electrónico al autor y en tiempo oportuno se le comunicará el dictamen del Editor.

Suscripciones, correspondencia y canjes deben solicitarse y dirigirse al Apartado de Correo 804, Caracas 1010-A Venezuela. Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco - Caracas 1010- Venezuela. Teléfono: 482.18.68 483.21.94. e-mail: acamedve880@gmail.com • sitio web. <http://www.anm.org.ve> Biblioteca Academia Nacional de Medicina. Teléfono: 481.8939. e-mail: bibliotanm@yahoo.es

Textos, arte y publicidad: ATEPROCA. Teléfono: (+58-212) 793.51.03 Fax: (+58-212) 781.17.37 <http://www.ateproca.com> • E-mail: ateproca@gmail.com

COVID-19: Hematological and laboratory findings in patients from a private hospital in Caracas, Venezuela. Correlation with mortality

COVID-19: Hallazgos hematológicos y de laboratorio en pacientes de un hospital privado de Caracas, Venezuela. Correlación con la mortalidad

Müller A^{1,2}, Soyano A³, Chirinos L¹, Ochoa A¹, Guillermo P¹, William V¹, Ramírez I¹, Galea A¹, Comegna M¹, Ravard M¹, Otero K¹, Durán M¹, Piña J¹, Marcano H¹, Domínguez J¹, Serbanescu R¹, Ruiz F¹, Molina G¹, Flores M¹, Olivo E¹, Croce N²

SUMMARY

The first cases of COVID-19 in Venezuela occurred in mid-March 2020. The number of cases remained relatively low until May when it began to increase, reaching its maximum in August 2020. The purpose of this work is to present the clinical, hematological, and laboratory studies carried out on 139 patients hospitalized at the El Ávila Clinic, a private hospital in Caracas, between June 30 and September 15, 2020. The 139 patients (98 males, 41 females) had an

average age of 62.7 years (range 31 to 91); 55 (39.8 %) patients presented worsening of their disease, for which they were transferred to the intensive care unit, where 41 (74.54 %) died. Most of these patients had comorbidities such as obesity, diabetes, and high blood pressure. Hematological and laboratory studies on admission are similar to those reported in similar studies in different parts of the world.

Keywords: COVID-19 in Caracas, hematological parameters, COVID-19 mortality

RESUMEN

Los primeros casos de COVID-19 en Venezuela ocurrieron a mediados de marzo de 2020. El número de casos se mantuvo relativamente bajo hasta mayo cuando comenzó a aumentar, alcanzando su máximo en agosto de 2020. El propósito de este trabajo es presentar la clínica, hematología y estudios de laboratorio realizados en 139 pacientes hospitalizados en la Clínica El Ávila, un hospital privado de Caracas, entre el primero de julio y el 20 de septiembre de 2020. Los 139 pacientes (98 hombres, 41 mujeres) tenían una edad promedio de 62,7 años (rango 31 a 91); 55 (39,8 %) pacientes presentaron empeoramiento de su enfermedad, por lo que fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos, donde fallecieron 41 (74,54 %). La mayoría de estos pacientes tenían comorbilidades

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.2>

ORCID: Müller A. 0000-0001-8421-4441; Soyano A. 0000-0002-0728-9295

¹Clínica El Ávila, Caracas, ²Razetti Medical School, Universidad Central de Venezuela; ³Venezuelan Institute for Scientific Research (IVIC).

E-mail: asoyano@gmail.com, soyanolop@gmail.com

**Recibido: 11 de febrero 2021. Revisado: 24 marzo 2021
Aceptado: 25 de marzo 2021**

como obesidad, diabetes e hipertensión arterial. Los estudios hematológicos y de laboratorio al ingreso son similares a los reportados en otros estudios fuera de Venezuela.

Palabras clave: COVID-19 en Caracas, parámetros hematológicos, COVID-19 mortalidad.

INTRODUCTION

The new coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) belongs to the beta group of the *Coronaviridae* family and is the causative agent of a multisystemic disease, called COVID-19, the third notorious zoonotic coronavirus disease after severe acute respiratory syndrome (SARS) and the Middle East respiratory syndrome (MERS). COVID-19 has an incubation period of 1 to 14 days. Worldwide, as of January 8, 2021, 86 749 940 confirmed cases of COVID-19, including 1 890 342 deaths, had been reported (1). Venezuela in particular presents a peculiar situation that contrasts in several aspects with both the world and the Latin American situation. The first case was officially reported on March 13, 2020, but it was not until May when the number of cases began to increase without reaching the high figures of other neighboring South American countries (2,3). According to official public reports, by February 2, 2021, Venezuela had 127 752 cases of covid-19 with 1 202 deaths been, estimated mortality of 0.94 % (4). Patients with COVID-19 experience different manifestations of the disease ranging from asymptomatic infection to acute respiratory distress syndrome (ARDS) with pneumonia of varying severity, sepsis with multiple organ failure, and death (7). Guan et al. studied 1 099 laboratory-confirmed COVID-19 patients in 552 hospitals in China and showed that the mortality rate of non-severe (mild and moderate type) and severe (severe and critical type) patients were 0.1 % and 8.1 %, respectively (8). Yang et al. studied 52 critically ill COVID-19 patients and reported a mortality rate of 61.5 % (9). Two case series from the United States also reported a similar mortality rate of 50 % and 67 %, respectively, in critically ill COVID-19 patients (10,11). The general mortality rate reported for COVID-19 differs according to

the country, due to the different health systems, prevention, and control measures applied in each of them: the USA with rates of 5.91 %, Spain with 10.06 %, the United Kingdom with 14.53 %, Italy with 13.95 % and Russia 16.41 % (12). According to reported data, the emerging coronavirus has crossed international borders, infecting more than thirty-seven million individuals causing millions of deaths (13). The clinical laboratory provides important information related to COVID-19 for the diagnosis, prognosis, and therapeutic response (14). The purpose of this work is to present the hematological and laboratory studies carried out on 139 patients admitted to a private hospital in Caracas (Clínica El Ávila), between July 1 and September 15, 2020, and to compare the laboratory findings between the deceased patients with survivors and mortality recorded in patients who were treated in the Intensive Care Unit (ICU). This is an observational, descriptive, and retrospective study.

MATERIAL AND METHODS

Patients. One hundred and thirty-nine (139) patients with clinical symptoms of COVID-19 with moderate to severe intensity were hospitalized at the El Ávila Clinic. The average age of all hospitalized COVID-19 patients was 62.7 years, with a range of 31-91 years. When broken down by age group, there were 35 patients (25.3 %) between 31 and 50 years-old, 55 patients between 51 and 70 years-old (39.8 %), and 48 patients over 70 years old (34.8 %). Of those patients, 55 had to be transferred to the ICU. Epidemiological, clinical, laboratory, and radiological parameters were obtained from these patients. Secondary infection was diagnosed when patients showed clinical symptoms or signs of pneumonia or bacteremia and a positive culture for pathogenic bacteria was obtained from lower respiratory tract samples (sputum, bronchoalveolar lavage fluid, or endotracheal aspirate) or blood samples obtained after admission to the clinic. Complications during the ICU stay were recorded such as respiratory distress syndrome, kidney failure, sepsis, shock, acute liver failure, acute heart failure, neurological problems. Of the 139 hospitalized patients, 98 were discharged, according to the

following criteria: absence of fever for at least 3 days, evident improvement in both lungs on chest tomography, clinical remission of respiratory symptoms, and two pharyngeal smear samples negative for SARS-CoV-2 RNA obtained at least 24 hours apart.

Laboratory tests. All patients admitted to the Clinic underwent a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction test for SARS-Cov-2. Nasal swab samples were collected to extract SARS-CoV-2 RNA from the patients. The real-time RT-PCR assay was performed using a SARS-CoV-2 nucleic acid detection kit according to the manufacturer's Solis BioDyne protocol. Initial clinical laboratory tests performed included a complete hematological profile with platelet count, serum biochemical tests (including liver and kidney function, creatine kinase, lactate dehydrogenase, a coagulation profile with prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen, and D-dimer. Coagulopathy was defined as the difference in the prothrombin time of the control and that of the patient greater than 3 seconds or when the PTT was more than 6 seconds of the patient's activated partial thromboplastin time compared to the control. Hypoproteinemia was defined as a blood albumin concentration of less than 25 g /L. In addition, blood levels of ferritin were measured. Respiratory samples, including

nasal and throat swabs, or sputum were tested to exclude the presence of other viral infections, such as influenza, respiratory syncytial virus, avian influenza, parainfluenza virus, and adenovirus.

Statistical analysis. The data were analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) version 17. The binary logistic regression model was used to determine the association between hematological abnormality and independent variables, and between survival and death among patients. Odds ratio (OR) and 95 % confidence interval (CI) were used to measure the strength of association; P-value <0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

One hundred and thirty-nine (139) patients with moderate, severe, or critically ill clinical manifestations of COVID-19 were hospitalized at El Ávila Clinic. All were positive for SARS-CoV-2 infection with the nasal swab RT-PCR test. The demographic data of these patients are presented in Table 1. Of these patients, 98 patients were male (70.5 %) and 41 patients were female (29.5 %). The composition by age groups differs in men and women. Only 12 % of hospitalized COVID-19 female patients are

Table I
Demographic characteristics of COVID-19 patients

	Total	Survivors	Deceased
No.	139	98 (70.5%)	41 (29.5%)
Age (years)	62.7		
Range	31 - 91		
31-50	39 (28.1%)	31 (31.6%)	8 (19.5%)**
51-70	51 (36.7%)	39 (39.8%)	12 (29.3%)**
>70	49 (35.3%)	28 (28.6%)	21 (51.2%)**
Male	98 (71%)	69 (71.1%)	29 (70.7%)
Female	41 (29%)	29 (28.9%)	12 (29.3%)
Mortality			
General	29.5%	(41 / 139)	
ICU	74.5%	(41 / 55)	

** P< 0.05

under 50 years old, while in male patients is 32 %. Forty-nine (49) percent of female patients are in the group of more than 70 years-old while in men it is 27 %. The differences were statistically significant ($P < 0.05$).

Fifty-five (55) patients were transferred to the Intensive Care Unit, where 41 (74.54 %) died. Of the 98 survivors, 69 were male (71.1 %) and 29 were female (28.9 %) and of the deceased patients, 29 patients were male (70.7 %) and 12 were female (29.3 %) being the general mortality of 29.5 %. When the group of deceased patients was broken down by age group, 8 patients (19.5 %) were from 31 to 50 years-old, 12 patients from 51 to 70 years old (29.3 %), and 21 patients over 70 years old (51.2 %), while in the survivors the age groups were 31 to 50 years old, 31 patients (31.6 %), from 51 to 70 years-old, 39 patients (39.8 %), and over 70 years, 28 patients (28.6 %). The most frequent symptoms upon admission of the 55 patients admitted to the ICU were fever in 33 patients (60 %), cough in 27 patients (49 %), general malaise in 25 patients (45.5 %), dyspnea in 14 patients (25.5 %), asthenia in 13 patients (23.63 %), myalgias in 6 patients (10.9 %), other symptoms that presented were: hyporexia, diarrhea, headache, anosmia, dysgusia, arthralgia, and odynophagia. The diagnosis was confirmed by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction on a nasopharyngeal swab. Of the 139 hospitalized patients, 55 deserved to be transferred to the ICU (39.8 %) because they presented acute respiratory distress syndrome with a decrease in oxygen saturation < 90 %. Of

the 55 patients admitted to the ICU, 97 % had acute respiratory distress syndrome of high severity and pneumonia. Comorbidities were present in the majority of critically ill patients admitted to the ICU (61.82 %). Forty-one (41) patients (74.5 %) died in the ICU. When analyzing the comorbidities of patients who died in the ICU, arterial hypertension was present in 26 patients (63.4 %), overweight was present in 16 patients (39.0 %), of which a 50-year-old patient had morbid obesity, and diabetes mellitus in 7 patients (17.1 %). Of those patients who were discharged alive from the ICU, 8 had hypertension, 5 had overweight, and 7 had diabetes mellitus. Hypertension and overweight were more frequent in patients who died (Table 2). Other comorbidities that these ICU patients presented were chronic renal failure (1 patient), heart disease (4 patients), chronic atrial fibrillation (1 patient), chronic obstructive pulmonary disease (1 patient), pulmonary fibrosis (1 patient), bronchial asthma (1 patient), hypothyroidism (2 patients), non-Hodgkin lymphoma (1 patient,) prostate carcinoma (3 patients), diverticular disease of the colon (1 patient), history of myocardial infarction (1 patient), history of cerebrovascular accident (1 patient). Other complications developed in ICU: septic shock (11 patients), acute renal failure (10 patients), arrhythmia (3 patients), ventricular tachycardia (2 patients), myocardial infarction (1 patient), arterial thrombosis (1 patient), hepatitis (1 patient). Among deceased patients, the median time from symptom onset to hospital admission was 6 days (range 1.0-24.0), which tended to be

Table 2
Comorbidities in ICU (55 patients)

	Admitted (55 patients)	Survivors (14 patients)	Deceased (41 patients)
Pathology*			
HBP (hypertension)	34 (61.8 %)	8 (57.1 %)	26 (63.4 %)
Obesity	21 (38.2 %)	5 (35.7 %)	16 (39.0 %)
Diabetes mellitus	14 (25.5 %)	7 (50.0 %)	7 (17.1 %)

*Note. Some patients had more than one pathology.

shorter than for patients recovered: 15 days (7.0-25.0). The median time from onset of symptoms to death in deceased patients was 20 (1-42) days, and the median time from first symptoms to discharge in recovered patients was 15 (7-25) days. The median length of stay in the ICU for deceased patients was 11 days (1-31).

The leukocyte count (expressed in number of cells /L) upon admission of the 139 patients was $8.8 \pm 5.1 \times 10^9 / L$, with 14 patients presenting leukopenia of less than $4.5 \times 10^9 / L$ and 4 patients leukopenia of less than $3.5 \times 10^9 / L$. The mean differential count was: neutrophils $6.9 \pm 1.2 \times 10^9 / L$, lymphocytes $1.3 \pm 1 \times 10^9 / L$, monocytes $0.48 \pm 0.3 \times 10^9 / L$. Of the 41 patients with COVID-19 who died, the leukocyte count was: $10.4 \pm 6.0 \times 10^9 / L$, (of these 18 patients had leukocytosis with a white count \geq of $10 \times 10^9 / L$ and only 2 patients had leukocytosis of $\geq 20 \times 10^9 / L$). The differential count of the leukocytes of the deceased patients showed: neutrophils: $8.7 \pm 0.9 \times 10^9 / L$, lymphocytes: $1.4 \pm 0.6 \times 10^9 / L$, monocytes: $0.6 \pm 0.4 \times 10^9 / L$. Lymphopenia occurred in 20 patients (48.78 %) of the deceased with values of $< 0.5 \times 10^9 / L$ in 17 patients (41.46 %) and values of $< 1 \times 10^9 / L$ in 3 patients. The surviving COVID-19 patients showed the white blood cell count at $8.13 \pm 4.5 \times 10^9 / L$. The differential white blood cell

count of the survivors showed: neutrophils: $7.3 \pm 1.6 \times 10^9 / L$, lymphocytes: $1.8 \pm 1.2 \times 10^9 / L$, monocytes: $0.7 \pm 0.6 \times 10^9 / L$. There was no lymphopenia in the survivors (Table 3). The observation of the blood under a light microscope showed morphological abnormalities in the blood of 90 % of the patients: hyposegmentation of neutrophils, toxic granulations, Howell-Jolly bodies, abnormalities in pseudo-Peget-Huet neutrophils (neutrophils with hyposegmented nucleus and lack of primary granulations), Dohle bodies (peripheral inclusions in neutrophils made up of remnants of the endoplasmic reticulum). In the lymphoid series, the presence of large granular lymphocytes, plasmacytoid and atypical lymphocytes was observed. In monocytes, the presence of one or more large coalescing vacuoles in the cytoplasm was observed, as well as the presence of vacuoles in eosinophils. The most uniform morphological finding was cytoplasmic vacuolization with large coalescing vacuoles in 80 % of monocytes and smaller vacuoles in 85 % of neutrophils, 40 % of lymphocytes, and 10 % of eosinophils (13 %). Neutrophil hyposegmentation was present in 70 % of the patients, attracting a lot of attention along with the vacuolization of the cells. Neutrophil toxic granulation was quite common (90 %), as well as the presence of atypical lymphocytes and large granular lymphocytes (70 %). The hemoglobin of

Table 3
Hematologic parameters of patients with COVID-19

	Hospitalized (139 patients)	ICU Survivors (14 patients)	Deceased (41 patients)
Leucocytes (10 ⁹ /L)	8.8±5.1	8.13±4.46	10.4±6.04**
Neutrophils (10 ⁹ /L)	6.9±1.2	7.3±1.6	8.7±0.9**
Lymphocytes (10 ⁹ /L)	1.3±1.0	1.8±1.2	1.4±0.6**
Monocytes (10 ⁹ /L)	0.48±0.3	0.7±0.6	0.6±0.4
Hemoglobin (g/dL)	13.5±2.8	14.95±1.34	13.26±2.12
Hematocrit (%)	40.15±5.17	40.01±5.41	40.2±4.98
Platelets (10 ⁹ /L)	235±89.4	250±102.56	219±74.3

** P < 0.05

COVID-19: HEMATOLOGICAL AND LABORATORY FINDINGS

the 139 patients was 13.5 ± 2.8 g/dL, hematocrit 40.15 ± 5.17 % (18 patients had anemia with Hb between 9.4 ± 2.4 g/dL and hematocrit of 37.4 ± 8.2 %). The hemoglobin's of the deceased patients were 13.26 ± 2.12 g / dL, hematocrit 40.2 ± 4.98 % (8 patients of the 41 deceased had anemia on admission with hemoglobin between 10.3 and 11.8 g / dL) and that of the survivors was 14.95 ± 1.34 , hematocrit 40.01 ± 5.41 % (16 patients of these survivors had anemia on admission with Hb between 8.6 and 11.8 g / dL and of these 4 patients with hemoglobin between 8.6 and 9.7 g / dL) (Table 3). The platelet count in the 139 patients was $235 \pm 89.4 \times 10^9$ /L (10 of the patients had thrombocytopenia on admission, with values from 64 to 139×10^9 /L) and only 2 patients had thrombocytosis of 619 and 623×10^9 /L. The platelet count of the deceased was $219 \pm 74 \times 10^9$ /L and of the survivors, $250 \pm 102 \times 10^9$ / L. Of the 41 deceased patients, only 2 presented thrombocytopenia of 114 and 129×10^9 /L on admission. Survivors upon admission had thrombocytopenia, only 5 of them with counts from 64 to 125×10^9 / L (Table 3). In relation to the coagulation tests performed, the prothrombin time (PT) of the 139 admitted patients was 14.5 ± 1.7 sec. (controls 12.4 ± 0.04), only three patients of the 139 patients admitted with COVID-19 had increased PT without taking an anticoagulant. The PTT of the 139 patients admitted with COVID-19 was 30.3 ± 5 sec. (controls 28.9 ± 4), 3 patients had increased PTT upon admission without taking an anticoagulant. All deceased

patients and survivors presented average normal PTT on admission. Dimer D: $5,695 \pm 16,864$ ng/mL (normal value <0.5). Deceased 0.15 ± 15.5 , survivors 0.95 ± 0.6 . (Table 4). Other laboratory tests of the 139 patients showed plasma creatinine levels at admission: 1.44 ± 3.1 (NV 0.84-1.21 mg/dL). 10 patients had elevated creatinine values, 5 of them with values lower than 1.7 mg%, and 5 of them with values between 6.29 and 28.7 mg% due to kidney failure. Only 3 of the deceased patients had a slight increase in creatinine upon admission and 7 of the survivors had plasma creatinine values of 1.61 mg% to 28.7 mg. The 139 patients presented serum ferritin values of 1068.44 ± 1087.82 ng/mL (NV 20-140 ng/mL) at admission, patients who died on admission presented serum ferritin values of 1265.76 ± 1430.9 ng/mL, and those who discharged live 955 ± 789.05 ng/mL (Table 5). C-reactive protein was at plasma levels of 17.60 ± 73.1 mg/dL (NV 0-0.9 mg/dL) in the 139 patients admitted with COVID-19, only 5 % of patients had C-reactive protein in normal values and in the deceased patients they had values of 16.54 ± 22.71 mg/dL and in the survivors in 8.93 ± 8.67 mg/dL.

To determine if there was any difference in the mortality rate according to the period of admission to hospitalization, two cohorts were formed: the one who was admitted in the first part of the epidemic outbreak (from July 1st. to August 10; 85 patients) and the one who was admitted in the second part (from August 11 to 20

Table 4
Coagulation tests in COVID-19 patients

Number	Hospitalized (139 patients)	ICU Survivors (14 patients)	Deceased (41 patients)
Prothrombin Time (sec.)			
Controls	12.47±0.1	12.46±0.1	12.46±1.0
Patients	13.47±1.7	13.52±1.4	13.31±0.1
Ratio	1.09±0.14	2.24±5.78	1.12±0.21
PTT (sec.)			
Controls	28.9±0.3	29.17±0.74	28.10±3.90
Patients	30.5±5	28.74±9.19	30.61±2.7
Difference	1.25±4.26	1.52±4.72	0.51±2.2
Dimer D (ng/mL)	1.96±3.04	2.19±4.97	6.07±15**

** P < 0.05

Table 5
Other laboratory biomarkers in COVID-19 patients

	Hospitalized (139 patients)	ICU Survivors (14 patients)	Deceased (41 patients)
Ferritin (ng/mL)	1 068.44±1 087.82	955.4±789.05	1 265±1 430.9**
Creatinine (mg/dL)	1.44±3.14	1.68±3.67	0.94±0.25
C Reactive Protein (mg/dL)	17.60±73.10	8.93±8.67	16.54±23.41**

** P < 0.05

September, 54 patients). Although the mortality rate was lower in the second group, the values were not statistically significant (29 % vs 25 %, P > 0.05). Changes in hematological parameters were similar in both groups.

DISCUSSION

Of the 139 patients hospitalized with COVID-19 at Clínica El Ávila (Caracas, Venezuela), the majority (71 %) were male. This is consistent with the publications on the frequency of COVID-19 in patients according to sex (8,15-17). Evidence of sex-related differences in severity of COVID-19 emerged in China, where hospital admissions and mortality were higher among men than among women (8,15-17). Scully et al. report a male bias in mortality from COVID-19 in 37 of the 38 countries that have provided sex-disaggregated data (16). In this study, Of the patients who died, 29 patients were male (70.7 %), and 12 female (29.3 %). A similar trend has been observed in Venezuela (3). Analysis carried out shows that the average male mortality rate in 38 countries is 1.7 times higher than the female (P < 0.0001) (male 7.3 (95 % CI, 5.4-9.2); female mortality rate 4.4 (95 % CI, 3.4-5.5), which is in agreement with other reports (18,19). COVID-19 data from Italy, Spain, Germany, Switzerland, Belgium, and Norway reveal that, among all age groups older than 20, mortality rates are higher in men than in women (18). Biological sex affects differentially, the aging of the immune system (19), and the severity of COVID-19 infection in males

is probably due in part to the difference in concentrations of sex steroids (20). In addition to reduced concentrations of sex steroids, an age-related mosaic loss of the Y chromosome in leukocytes can alter the transcriptional regulation of immunoregulatory genes (21). SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as an entry receptor (22). The ACE2 gene is located on the X chromosome which is regulated by estrogens (23) and exhibits tissue-specific expression patterns (24). Differences in ACE2 expression may be due to differential sex expression of ACE2 variants (25-27). ACE2 is associated with the expression of the interferon gene, which in turn shows sex-specific regulation (28,29). The average age of all COVID-19 patients in this series was 62.7 years, with a range of 31 to 91 years. In a series of 138 patients from Wuhan, China, Li et al. reported that the mean age was 62 ± 14 years (30). When breaking down our patients by age groups, we had 48 patients over 70 years old (34.8 %). In March 2020 in Italy, 22 512 COVID-19 patients were reported with an average age of 64 years similar to the patients in this study (31). Between the end of March and the end of May, the incidence of COVID-19 was highest among adults aged 80 and over, with a peak in incidence in the week beginning April 12. In June, incidence increased in all age groups, with the fastest rate of increase and the highest overall incidence among young adults ages 18 to 24; the rate in this group remains the highest among all age groups. Between late September and early October, the weekly incidence decreased among young adults ages 18 to 24 only and then continued to increase steadily across all age groups through November

14. The proportion of people older than 70 years among confirmed cases of SARS-CoV-2 differed markedly between countries, ranging from 4.9 % to 40.4 %. There was a strong linear association between the proportion of people older than 75 years and country-specific mortality rates (32). Data from 20 European countries and the USA and Canada showed that the variation in the crude death rate of COVID-19 is predominantly determined (80-96 %) by the proportion of older people diagnosed with SARS-CoV-2. The age distribution of SARS-CoV-2 infections is still far from homogeneous. Detailed demographic data should be taken into account in all analyzes on COVID-19-associated mortality (33). Advanced age and male sex are risk factors for a worse prognosis in patients with COVID-19. While men and women have the same susceptibility to SARS-CoV-2, men may be more likely to have greater severity and mortality regardless of age and susceptibility (34).

The most frequent symptoms upon admission to hospitalization were fever and cough, followed by sputum production and fatigue, as has been reported in different studies of COVID-19. Huang reported, in a group of 41 patients, that the most common symptoms at the onset of the disease were fever (98 %), cough (76 %), and myalgia or fatigue (44 %); less common symptoms were sputum production (11 out of 39 [28 %]), headache (3 out of 38 [8 %]), hemoptysis (2 out of 39 [5 %]), and diarrhea (1 out of 38 [3 %]). More than half of the patients (22 out of 40 [55 %]) developed dyspnea (8,9,12, 35,36). Regarding the comorbidities of patients with COVID-19, hypertension (high blood pressure), overweight and diabetes mellitus were the most frequent, prevailing in patients who died, which coincides with international reports. Clinical studies conducted in different countries showed that obesity and type 2 diabetes are associated with severe forms of COVID-19 in all ethnic groups studied. In the USA, 5 700 hospitalized patients with severe forms of COVID-19 were reported to have obesity (41 %) or type 2 diabetes mellitus (33 %) (37). According to the results obtained in China, individuals with obesity compared to patients with normal weight have significantly more severe forms of COVID-19 (38). A meta-analysis based on 33 studies revealed that type 2 diabetes is associated with mortality and severity

of COVID-19 (39). A retrospective study of 1 158 hospitalized patients in Kuwait revealed that patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus were more likely to be admitted to the intensive care unit (40). Statistically significant correlations were found between the prevalence of obesity and the number of total deaths of patients with COVID-19 in several different countries (41). In this study, only one patient with morbid obesity was observed and he died. Bardaran et al. analyzed 33 studies (32 in China and one in Taiwan) and reported that the most prevalent finding in patients with COVID-19 was hypertension, which was found in 21 % of patients (42). Other prevalent findings were: diabetes mellitus (11 %), cerebrovascular disease (2.4 %), cardiovascular disease (5.8 %), chronic kidney disease (3.6 %), chronic liver disease (2.9 %), chronic lung disease (2.0 %), malignant neoplasia (2.7 %), and smoking (8.7 %). In a meta-analysis of 7 studies and 1,546 patients, Yang et al. reported that the most prevalent comorbidities were hypertension (21.1 %, 95 % CI: 13.0-27.2 %) and diabetes (9.7 %, 95 % CI: 7.2-12.2 %), followed by cardiovascular disease (8.4 %, 95 % CI: 3.8-13.8 %) and respiratory disease (1.5 %, 95 % CI: 0.9-2.1 %) (43). In our series of patients admitted to the ICU, the most prevalent comorbidity was hypertension (61.8 %), followed by obesity (38.2) and diabetes (25.5 %). Differences in leukocyte, neutrophil, and lymphocyte counts were observed between deceased patients and survivors. Of the 139 patients, 14 had leukopenia of less than $4.5 \times 10^9 / L$, of which in 4 it was less than $3.5 \times 10^9 / L$. Leukopenia on admission was also reported by Huang et al. in 25 % of its 40 patients (less than $4 \times 10^9 / L$) (36). Zhang showed that in 140 hospitalized patients 19.6 % had leukopenia. Wang demonstrated in a review of patients with COVID-19 the presence of 33 % of leukopenias (44). In other studies, leukopenia has been reported to be between 28.1 % and 68.1 %, depending on the severity of the disease and the underlying pathology, suggesting a possible association between severity of leukopenia and severity of COVID-19 (44-47). Of the 41 patients with COVID-19 who died, the leukocyte count on admission was: $10.8 \pm 6.2 \times 10^9 / L$, (of these 18 patients had leukocytosis with a white count $\geq 10 \times 10^9 / L$ and only 2 patients had leukocytosis $\geq 20 \times 10^9 / L$).

Leukocytosis in the deceased was more prevalent than in the survivors. Leukocytosis, regardless of type (neutrophilia, lymphocytosis, or both), is seen in a minority of COVID-19-infected patients and appears to herald a bacterial infection or a superinfection. A meta-analysis of the existing literature identified leukocytosis in 11.4 % of patients with severe disease compared with 4.8 % in patients with mild to moderate disease (odds ratio [OR], 2.54; confidence interval [CI] 95 %, 1.43-4.52) (14). The differential count of the leukocytes of the deceased patients showed neutrophils: $8.7 \pm 0.9 \times 10^9 / L$, lymphocytes: $1.4 \pm 0.6 \times 10^9 / L$, monocytes: $0.6 \pm 0.6 \times 10^9 / L$. The surviving COVID-19 patients showed a leukocyte count at the admission of $7.35 \pm 3.6 \times 10^9 / L$. The differential count of the leukocytes of the survivors showed neutrophils: $7.3 \pm 1.6 \times 10^9 / L$, lymphocytes: $1.8 \pm 1.2 \times 10^9 / L$, monocytes: $0.7 \pm 0.6 \times 10^9 / L$. In this study, neutrophilia was higher in the patients who died compared to the survivors ($P < 0.05$). It has been reported that the count and percentage of neutrophils are significantly higher in severe and critical COVID-19 patients (48-50). Available data suggest that neutrophilia is an expression of the cytokine storm and hyperinflammatory state that have an important pathogenic role in COVID-19 (51-53). Neutrophilia may also indicate associated bacterial infection (54). The differential count of these 139 patients at admission showed monocytes $0.48 \pm 0.3 \times 10^9 / L$ and the monocytes of the deceased: $0.6 \pm 0.4 \times 10^9 / L$. Zhang et al. did not report quantitative alterations in patients with COVID-19 in relation to healthy individuals. However, they observed significant differences in monocyte morphology in COVID-19 patients as in this study (7). Lymphopenia occurred in 20 patients (48.78 %) of the deceased group with values of $< 0.5 \times 10^9 / L$ in 17 patients (41.46 %) and $< 1 \times 10^9 / L$ in 3 patients. No lymphopenia was observed in the survivors. Lymphopenia is a common finding in patients with COVID-19 infection and is believed to represent a defective or dysregulated immune response to the virus (54). Huang et al. noted that lymphopenia (defined as an absolute lymphocyte count $< 1.0 \times 10^9 / L$) was observed in 26 (63 %) of the patients (43). A meta-analysis found lymphopenia in 35 % to 75 % of patients and that lymphopenia was a more common feature of patients who died from the disease (55). In

South Africa, a study of 102 patients reported lymphopenia with an absolute lymphocyte count $< 1.0 \times 10^9 / L$ in 49 (48.0 %) patients and severe lymphopenia of $< 0.5 \times 10^9 / L$ in 19 (18.6 %) (56). Several studies have reported lymphopenia in 40 to 91.6 % of patients suggesting that lymphopenia can be used as a prognostic factor for COVID-19 (57). Fan et al. reported in a study of 67 patients lymphopenia in 24 patients (36.9 %) with 19 having moderate lymphopenia (absolute lymphocyte count [ALC] $0.5-1 \times 10^9 / L$), and five with severe lymphopenia (ALC $< 0.5 \times 10^9 / L$). They identified, that a lymphocyte count of $< 0.6 \times 10^9 / L$ is predictive of admission to the intensive care unit (ICU) (58). Although some of the patients had anemia, it was detected at the beginning and was not attributable to COVID-19. The development of anemia could be due to myelosuppression due to infection or frequent blood collection for laboratory studies. Huang et al. detected in patients with COVID-19 an increase in inhibitory interleukins such as IL-4 and IL-10 that could be responsible for the inhibition of erythropoiesis and lymphopoiesis (43). Only 10 out of the 139 patients studied had thrombocytopenia on admission. Thrombocytopenia was observed in survivors in 5 of them with counts of 64 to $125 \times 10^9 / L$. Only 2 patients of the 41 who died presented thrombocytopenia of 114 and $129 \times 10^9 / L$ on admission. Thrombocytopenia as a manifestation of COVID-19 has been reported between 5 and 40 % of patients (59-62). Several mechanisms of thrombocytopenia in COVID-19 have been proposed: the direct or indirect effect of SARS-CoV-2 on hematopoietic and endothelial cells, which may be associated with impaired megakaryocyte maturation, increased platelet aggregation, platelet activation, and, consequently, platelet consumption in the microcirculation of damaged lung tissue (63). Only 2 patients in this study presented thrombocytosis at the admission of 619 and $623 \times 10^9 / L$. Morphological abnormalities of neutrophils, monocytes, lymphocytes, and eosinophils have been previously described in COVID-19, such as immaturity traits, dysmorphism, and apoptotic degenerative morphology (64). The cytoplasmic and nuclear morphological abnormalities observed, from hyposegmented nuclei to apoptosis, in circulating granulocytes at the time of hospital admission have been correlated with

the hyperinflammatory state due to the cytokine storm and usually precede the increase in reactive lymphocytes (65). In relation to the coagulation tests performed, the PT of the 139 patients on admission was normal in all cases and the PTT was prolonged on admission in only 3 patients. D-dimer values were greater than $1 \mu\text{g} / \text{mL}$ at admission in 45 (32 %) patients. Patients who died in the ICU presented frequent elevation of the D-dimer (74 %) with values between 1.1 and $13.4 \mu\text{g} / \text{mL}$. Surviving patients had D-dimer values of $0,95 \mu\text{g} / \text{mL} \pm 2,9 \mu\text{g} / \text{mL}$. The difference between survivors and deceased patients was statistically significant. The elevation of the D-dimer in COVID-19 has been reported by several authors (43,55,58,63). Zang et al. reported that the optimal cut-off value for D-dimer to predict hospital mortality in 343 patients was $2.0 \mu\text{g} / \text{mL}$ with a sensitivity of 92.3 % and a specificity of 83.3 %. Patients with D-dimer levels $\geq 2.0 \mu\text{g} / \text{mL}$ had higher mortality compared to those with D-dimer levels $< 2.0 \mu\text{g} / \text{mL}$ (65). Long et al. studied 115 hospitalized patients with COVID-19 and found that the bleeding disorder occurred in the early stage of COVID-19 infection, with 50 (43.5 %) patients having increased D-dimer and 74 (64.3 %) patients who had an increase in plasma fibrinogen levels. Among the 23 patients who died, 18 had an increase in D-dimer on admission. The authors conclude that coagulation dysfunction is more likely to occur in critically ill patients. D-dimer and prothrombin time could be used as significant indicators to predict COVID-19 mortality (66). Tang et al. reported that patients with COVID-19 had a worse prognosis when their blood clotting parameters (prothrombin time and activated partial thromboplastin time) were prolonged, had elevated levels of D-dimer and fibrin degradation products (FDP) abnormal, and antithrombin activity was lower than normal standards (67).

Other laboratory tests of the 139 patients showed plasma creatinine levels upon admission: 10 patients had elevated creatinine values, 5 of them presenting values less than $1.7 \text{ mg}\%$ probably due to dehydration, and 5 of them with values between 6.29 and $28.7 \text{ mg}\%$ due to pre-COVID-19 renal failure. Only 3 of the deceased patients had a slight increase in creatinine upon admission and 7 of the survivors had plasma creatinine values of $1.61 \text{ mg}\%$ to

$28.7 \text{ mg}\%$. There was no correlation between the degree of renal failure and mortality ($P > 0.05$). With regard to serum ferritin, all the deceased patients except for 3 of them presented elevated serum ferritin. Of the 139 patients admitted with COVID-19, only 5 had ferritin levels in the normal range, that is, 95 % of these patients had hyperferritinemia at admission and 38 of the 41 deceased had hyperferritinemia. Ferritin and C-reactive protein are considered as markers of an acute inflammatory reaction and as contributing factors to the hypercytokinemia syndrome believed to be responsible for the severity of COVID-19. A direct association between ferritin concentrations and the severity of the disease has been reported; Likewise, a higher concentration of ferritin has been observed in patients who died with COVID-19 compared to those who survived. A similar association was observed in this study (68,69). C-reactive protein was elevated in 95 % of the 139 patients admitted with COVID-19 and was higher in the deceased. This has been previously reported by Guan et al. (8).

In conclusion, the patients with COVID-19 admitted to a private hospital in Caracas (Clínica El Ávila) presented clinical and laboratory manifestations similar to those reported in other studies conducted outside of Venezuela. Likewise, the evolution of the disease is comparable with most other reports, indicating that we are dealing with the same disease. However, this clinical behavior of the disease contrasts with the epidemiological behavior (according to the official data reported daily by the National government) that indicate a low incidence of cases and low general mortality (ca. 0.8 %) (ref. 4), a phenomenon for which we do not have a satisfactory explanation.

ABBREVIATIONS

ALC: absolute lymphocyte count; CI: Confidence Interval; FDP: fibrinogen degradation product; Hb: hemoglobin; HBP: high blood pressure; Ht: hematocrit; ICU: Intensive Care Unit; PT: prothrombin time; PTT: partial thrombin time; NV: normal value.

REFERENCES

1. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed January 15, 2021.
2. Castro Trujillo VE, Castro Méndez JS. Measures for the management of SARS-CoV-2 in Venezuela: An analysis from the data. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(Supl 2):S273-S288.
3. D'Suze C, Fernández-Silano M. Epidemiología del COVID-19 en Venezuela, a seis meses de la denuncia de los primeros casos en China. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(Supl 2):S320-S335.
4. ¿Venezuela tiene tasa de muertes por COVID-19 unas 25 veces más baja que Colombia? Available from <https://talcuadigital.com>. Accessed February 4, 2021.
5. Niazkar M, Niazkar HR. COVID-19 outbreak: application of multi-gene genetic programming to country-based prediction models. *Electron J Gen Med*. 2020;17(5):em247.
6. Niazkar M, Eryılmaz Türkkan G, Niazkar HR, Türkkan YA. Assessment of Three Mathematical Prediction Models for Forecasting the COVID-19 Outbreak in Iran and Turkey. *Comput Math Methods Med*. 2020;(7056285):1-13.
7. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukocyte Biol*. 2020;109(1):13-22.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481.
10. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020:e204326.
11. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022.
12. Zhang, Cao X, Kong M, Mao X, Huang L, He P. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *Inter J Lab Hematol*. 2020;42(4):361-491.
13. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [cited Jun 24, 2020]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed November 25, 2020.
14. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol*. 2020;42(Suppl 1):11-18.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
16. Scully E P, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Rev Immunol*. 2020;20:442-447.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242.
18. Marina S, Piemonti L. Gender and age effects on the rates of infection and deaths in individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection in six European countries. *Lancet*. doi.org/10.2139/ssrn.3576790 (2020).
19. Leng SX, Margolick JB. Aging, sex, inflammation, frailty, and CMV and HIV infections. *Cell Immunol*. 2020;348:104024.
20. Potluri T, Fink AL, Sylvia KE, Dhakal S, Vermillion MS, vom Steeg L, et al. Age-associated changes in the impact of sex steroids on influenza vaccine responses in males and females. *NPJ Vaccines*. 2019;4:29.
21. Dumanski JP, Halvardson J, Davies H, Rychlicka-Buniowska E, Mattisson J, Moghadam BT, et al. Immune cells lacking Y chromosome have widespread dysregulation of autosomal genes. *bioRxiv*. 2020 DOI 10.1101/673459.
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Tanja Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.e8.
23. Liu J, Ji H, Zheng W, Wu X, Zhu JJ, Arnold AP, et al. Sex differences in renal angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17beta-oestradiol-dependent and sex chromosome-independent. *Biol Sex Differ*. 2010;1:6.
24. Tukiainen T, Villani A-C, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550:244-248.
25. Zhang Q, Cong M, Wang N, Li X, Zhang H, Zhang K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme

- 2 gene polymorphism and enzymatic activity with essential hypertension in different gender: A case-control study. *Medicine*. 2018;97:42(e12917).
26. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *medRxiv*. 2020 DOI 10.1101/2020.03.30.20047878.
 27. Gibson WT, Evans DM, An J, Jones SJ. ACE 2 coding variants: a potential x-linked risk factor for COVID-19 disease. *bioRxiv*, 2020. DOI 10.1101/2020.04.05.026633.
 28. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681-687.
 29. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181:1016–1035.e19.
 30. Li N, Kong H, Zheng Xi-Zi, Ying Li X, Ma J, Zhang H. Early predictive factors of progression from severe type to critical ill type in patients with Coronavirus Disease 2019: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243195.
 31. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335.
 32. Mobility and Mortality Weekly Report (MMWR) COVID-19 Stats: COVID-19 Incidence, * by Age Group† — United States, March 1–November 14, 2020, CDC.
 33. Hoffmann C, Wolf E. Older age groups and country-specific case fatality rates of COVID-19 in Europe, USA, and Canada. *Infection*. 2021;49(1):111-116.
 34. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
 35. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention, and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29.
 36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Yi Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 37. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, comorbidities and outcome among patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052.
 38. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. 2020;43:1392-1398.
 39. Kumar A, Aroa A, Sharma P, Anikhindt SA, Bansal N, Khare VS, et al. Is Diabetes mellitus associates with mortality and severe COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2020;14:535-545.
 40. Al Sabah SK, Al-Haddad M, Al Youha S, Jamal MH, AlMazeedi S. *Clinical Obesity*. 2020 DOI 10.1111/cob.12414
 41. Ekiz T, Pasarli AC. Relationship between COVID-19 and obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*. 2020;14:761-763.
 42. Baradaran A, Ebrahimzadeh MH, Baradaran A, Kachooei A. Prevalence of Comorbidities in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*. 2020;8(Suppl 1):247-255.
 43. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Inter J Infect Dis*. 2020;94:91-95.
 44. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;19:105948.
 45. Abdo-Cuza A, Castellanos-Gutiérrez R, Treto-Ramirez J, et al. Safety and efficacy of intranasal recombinant human interferon alfa 2b as prophylaxis for COVID-19 in patients on a hemodialysis program. *J Ren Endocrinol*. 2020;7(1):e05.
 46. Khaled SA, Hafez AA. Aplastic anemia and COVID-19: how to break the vicious circuit? *Am J Blood Res*. 2020;10(4):60.
 47. Radisic MV, Piro MA, Mori I, Rotryng F, Santamarina JF. SARS-CoV-2 and dengue virus co-infection. A case report. *Hemoglobin*. 2020;16(16.8):15-5.
 48. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21(1):74.
 49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
 50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 51. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia

- in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
 53. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768.
 54. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-1069.
 55. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-1134.
 56. Schapkaiz E, De Jager T, Levy B. The characteristic peripheral blood morphological features of hospitalized patients infected with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2020;00:1-5.
 57. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-135.
 58. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131-E134.
 59. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95:834-847.
 60. Amgalan A, Othman M. Hemostatic laboratory derangements in COVID-19 with a focus on platelet count. *Platelets*. 2020;29:1-6.
 61. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in corona-virus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020;127:104362.
 62. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020;31(4):490-496.
 63. Karimi Shahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidence: A puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol*. 2020;00:1-9.
 64. Zini G, Rotundo F, Bellesi S, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95(7):870-872.
 65. Zang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemostasia*. 2020; 18(6):1324-1329.
 66. Long H, Nie L, Xiang X, LI H, Zhang X, Fu X. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *Biomed Res Int*. 2020;6159720.
 67. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
 68. Cheng L, Li H, Li L et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):ee23618.
 69. Kappert K, Jahic A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers*. 2020;25(8):616-625.

Evaluación de la masa ósea en la posmenopausia. Unidad de Diagnóstico La Floresta, 2017 – 2019. Maracay. Aragua

Bone mass in the post-menopause of the attended at La Floresta Diagnostic
Unite Maracay 2017 – 2019

Luzardo Antonio Canache Campos*

RESUMEN

Objetivo: *Evaluar las densimetrías óseas de pacientes posmenopáusicas, atendidas en La Unidad de Diagnóstico La Floresta. Maracay. 10/01/2017 – 12/12/2019. Métodos:* Estudio retrospectivo, del tipo de epidemiología observacional, descriptivo, longitudinal. *El universo total fue de 1 019 densimetrías. Resultados:* Se incluyeron 1 019 densimetrías en posmenopáusicas de columna lumbar y cadera, cuya edad osciló entre 23 y 83 años. La insuficiencia ovárica primaria tuvo una prevalencia de 8,14 % con edad promedio de 35,65 años, estadísticamente no hubo dependencia entre las variables. La menopausia temprana en 12,36 %

y con promedio de edad de 42,76 años, las variables mostraron dependencia. La menopausia posquirúrgica en 14,03 % con promedio de edad de 48,83 años, las variables son dependientes. La menopausia natural es de 61,10 % y 49,71 años, hay dependencia entre las variables y la menopausia tardía en 4,41 % con promedio de 55,62 años, las variables no mostraron dependencia. La prevalencia de la osteopenia fue de 54,96 % y de osteoporosis de 22,57 %. El riesgo de fractura osteoporótica fue 8 veces más frecuente en la columna vertebral que en la cadera tanto en la menopausia posquirúrgica como en la tardía. **Conclusión:** El 77,53 % de las densimetrías evaluadas, presentan alteración de la masa ósea, con más riesgo de fracturas en la posmenopausia quirúrgica y la tardía, lo que se recomienda reforzar las medidas preventivas a partir de los 30 años, pues representa un serio problema de salud pública en la población de 30 a más de 80 años.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.3>

ORCID: 0000-0002-9737-3166

*Invitado de Cortesía Academia Nacional de Medicina, Unidad de Diagnóstico La Floresta. Maracay. Edo. Aragua.
Correo electrónico: lcanachec@gmail.com y lcanachec@hotmail.com
Tel: 0243 2455 461, - +58 412 4438 305 y 0414 4508 777

Trabajo que se presenta ante la Ilustre Academia Nacional de Medicina para optar al Puesto N° 40 como Miembro Correspondiente Nacional.

Caracas, 22 de septiembre de 2020

Recibido: 24 de enero 2021
Aceptado: 21 de febrero 2021

Palabras clave: Menopausia, posmenopausia, insuficiencia ovárica primaria, densimetría, osteopenia, osteoporosis, FRAX.

SUMMARY

Objective: *To evaluate the bone densitometries of postmenopausal patients, attended at La Floresta Diagnostic Unit. Maracay. 2017 - 2019. Methods:* retrospective, epidemiology, observational, descriptive. **Results:** *The total universe was 1 019 densitometries were included in postmenopausal women of the lumbar spine and hip, whose ages ranged between 23 and 83 years. Primary ovarian failure had a prevalence of 8.14 % with*

an average age of 35.65 years, statistically, there was no dependence between the variables. Early menopause in 12.36 % and with an average age of 42.76 years, the variables showed dependence. Postoperative menopause in 14.03 % with an average age of 48.83 years, the variables are dependent. Natural menopause is 61.10 % and 49.71 years, there is a dependence between the variables and late menopause in 4.41 % with an average of 55.62 years, the variables did not show dependence. The prevalence of osteopenia was 54.96 % and osteoporosis 22.57 %. The risk of osteoporotic fracture was 8 times more frequent in the spine than in the hip in both postoperative and late menopause. Conclusion: 77.53 % of the densitometries evaluated present bone mass alteration, which is recommended to implement preventive measures from the age of 35 since this represents a serious public health problem in the population of 30 to more than 80 years.

Keywords: *Menopause, postmenopause, primary ovarian failure, densitometry, osteopenia, osteoporosis, FRAX.*

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con lo publicado por el Instituto Nacional de Estadística (INE) (1), la población venezolana estimada para 2019 fue de 28 870 195 habitantes, hombres 14 252 274 (49,37 %) y mujeres 14 617 921 (50,63 %) con una densidad de población de 34 hab/km², en una extensión de 916 445 km². Asimismo, la esperanza de vida en Venezuela va *in crescendo* a pesar de las deficientes políticas de salud y de la cada vez mayor violencia social. Los recientes datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), señalan que la esperanza de vida para los hombres es de 69,5 años y para las mujeres 79 años; la esperanza de vida total es de 74,1, que coloca a Venezuela, en el puesto 88 del ranking mundial.

El Estado Aragua, se encuentra ubicado en el centro norte del país, con una extensión territorial de 7014 km²; posee 18 municipios y 44 parroquias. La población para 2019, estimada por INE, es de 1 924 816, distribuidos en 955 929 hombres (49,66 %) y 968 887 mujeres (50,33 %), de estas, 503 490 tienen edades comprendidas entre 30 y más de 80 años, (52 %) y 465 397, menores de 30 años (48 %). La capital del estado es la ciudad de Maracay; es el quinto estado más poblado,

después de Zulia, Miranda, Carabobo y Lara, con una densidad de población estimada en 235,6 hab/km², y es el cuarto menos extenso (1).

En años recientes ha habido reuniones de expertos en menopausia y climaterio, para definir la terminología y unificar los criterios a incluir; una de ellas, la Reunión Anual de 2011 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), patrocinada por el Instituto Nacional de Envejecimiento, la Oficina de Investigación de la Salud de la Mujer, la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva (ASRM), la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) y la Sociedad Americana de Endocrinología. En esta reunión se fijaron los criterios de envejecimiento reproductivo en el denominado *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW+10) (3).

Para identificar las tres grandes etapas del envejecimiento reproductivo, se utiliza la terminología estándar: reproductiva, transición menopáusica y posmenopausia, cada una a su vez subdividida en etapas temprana, media (solo en etapa reproductiva) y tardía. En total hay diez etapas específicas, designadas: reproductiva de -5, -4, -3b, -3a, la transición menopáusica -2, -1 y la posmenopausia +1a, +1b, +1c y +2. Las etapas se basan principalmente en los cambios de patrones menstruales, siendo el punto esencial la última menstruación. El recuento de folículos antrales, la medición de hormona folículo estimulante (FSH), de la hormona antimülleriana (AMH) y de la inhibina B, se incluyen como criterios complementarios.

En nuestro país, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (SOGV) junto con la Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis (SOVEMO), Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMi), Sociedad Venezolana de Cardiología (SVC), Sociedad Venezolana de Neurología (SVN), Sociedad Venezolana de Sexología Médica (SVSM), Sociedad Venezolana de Mastología (SVM) y la Sociedad Venezolana de Oncología (SVO), elaboraron el Consenso Venezolano de Menopausia, actualizado en octubre de 2018 (4).

La menopausia es un evento biológico normal que afecta a todas las mujeres, la define la pérdida

permanente de la función ovárica por depleción de la reserva ovárica. La unidad reproductiva básica del ovario es el folículo ovárico. Al nacer, se tiene aproximadamente 300 000 folículos ováricos, ya para la edad de 37 años, esa cantidad se reduce a 25 000, y en la menopausia se encuentra una menor cantidad o ninguna en existencia (5).

Menopausia: Se define como la última menstruación, es un diagnóstico clínico retrospectivo, debido a que esa última menstruación solo se puede determinar luego de 12 meses de amenorrea. Puede ser natural o inducida (radioterapia, quimioterapia, cirugía) (6). La posmenopausia es el período después de instalada la menopausia.

La terminología empleada en este estudio se toma del Consenso Venezolano sobre Menopausia 2018 (5). **Insuficiencia ovárica primaria (IOP):** Anteriormente conocida como menopausia prematura o precoz, temprana. Se define como hipogonadismo primario antes de los 40 años, en una mujer con cariotipo normal y ciclos menstruales previos normales, El diagnóstico se confirma por el hallazgo de niveles de FSH mayores de 40 UI/L, en dos ocasiones separadas por 4-6 semanas (6).

Menopausia posquirúrgica (MPQ), desde que se practica una ooforectomía bilateral, o una histerectomía con ooforectomía bilateral.

Menopausia temprana (MTe), comprendida entre los 40 y 44 años.

Menopausia natural o espontánea (MN) abarca desde los 45, hasta los 54 años, una década completa.

Menopausia tardía (MTa), de 55 a 59 años.

Hay una amplia publicación nacional sobre la menopausia y posmenopausia, por las diferentes Sociedades como la SOGV, entre los cuales podemos citar: Calidad de vida en la posmenopausia: influencia del índice de masa corporal (7). Calidad de vida, obesidad y menopausia (8). Calidad de vida durante la perimenopausia y posmenopausia de mujeres de 45 y más años de una universidad privada de Medellín (Colombia) (9). Menopausia y riesgo cardiovascular (10). Tratamiento de la menopausia, alternativas a la terapia farmacológica (11). En marzo de 1999, bautizaron el libro “Medicina del Climaterio y la Menopausia”. Editores: Dr.

José Terán Dávila. Dr. Freddy Febres Balestrini y 26 colaboradores de diferentes especialidades, referencia obligada de consulta para estudiantes, residentes y especialistas sobre el climaterio y la menopausia (12).

Además, se cuenta con otros importantes estudios como: La menopausia puesta al día (13) y “Transición a la menopausia. Calidad de vida relacionada con la salud de la mujer venezolana”, trabajo de incorporación como Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina en 2011. Y “La terapia hormonal de reemplazo en el mantenimiento de la salud en la mujer madura”, ambos del Dr. Juan A Yabur T, trabajo de incorporación a la Academia Nacional de Medicina como Individuo de Número Sillón XXXVII en 2017 (14).

La ciudad de Maracay cuenta con 10 instituciones, entre públicas y privadas para el estudio de la densidad mineral ósea (DMO). La Unidad Diagnóstica La Floresta, es la institución privada donde se realizó el estudio, está ubicada en una edificación anexa a La Maternidad La Floresta. Urbanización La Floresta, zona noreste de Maracay. Este estudio se efectuó en el lapso comprendido del 10 de enero 2017 hasta el 12 de diciembre 2019.

La densimetría ósea (DO), es un procedimiento no invasivo que evalúa en forma cuantitativa la masa ósea, es indispensable para conocer las alteraciones de ella. Al inicio de la década del 60, Cameron y Sorenson (15) de la universidad de Wisconsin, utilizaron, densimetría fotónica simple, la fuente de energía fue el americio, luego el yodo, ambos con una intensidad monoenergética, con la desventaja, que solo se estudiaba huesos periféricos y su fuente de energía duraba dos meses.

La densimetría fotónica dual, utiliza doble energía, el elemento activo es el gadolinio¹⁵³ (Gd¹⁵³), cuya intensidad es de 44 keV y 100 keV, es un buen método, pero muy costoso y su fuente energética dura 240 días. Para el año 1987 Stein (16), se introduce el método dual de Rx (DXA), que se convirtió a través del tiempo con las mejoras técnicas, en el patrón oro, para la evaluación de la masa ósea, ya que supera a la densimetría dual fotónica. La energía es producida por una fuente de Rx, en vez de isótopos radioactivos. Se evalúa la densidad mineral del

hueso, con el fin de diagnosticar osteopenia, osteoporosis, predecir el riesgo de fractura y monitorear los tratamientos indicados (17).

Las regiones que se pueden explorar con este método: A) cuerpo entero o completo, el estudio nos informa la cantidad de calcio total en gramo del esqueleto; La cuantificación de DMO se hace en g/cm^2 y se conoce la de las regiones, cabeza, tronco y extremidades, la masa total del cuerpo en gramos, la composición en porcentajes de los tejidos grasos y magros. Tiene mucha importancia en el estudio del pico de la masa ósea. Hay que tener presente, que el 80 % del esqueleto completo está formado por hueso cortical y el 20 % por hueso trabecular o esponjoso, que tiene más actividad metabólica. B) cúbito y radio. C) columna vertebral, en nuestro caso de $L_1 - L_4$ en anteroposterior (AP) y D) le epífisis femoral, se realiza con DXA central o Absorciometría de rayos X de doble energía. Hay que cumplir la normas para las tomas de las estructuras óseas a estudiar, para lograr un adecuado resultado. Existen otros procedimientos para evaluar la masa ósea tales como: la tomografía computarizada cuantitativa (QCT), tanto periférica como central, con desventajas respecto a la DMO, y la resonancia magnética microscópica (μ MRI) (18) El ultrasonido cuantitativo, para estudio periférico, se ha usado como método de pesquisa desde 1984 (18-21).

La OMS (22), recomienda para reportar los resultados de la evaluación de la DMO la siguiente clasificación:

1. Normal: la densidad ósea está dentro 1 desviación estándar (DE) (± 1) del promedio para un adulto joven (25 años).
2. Osteopenia: baja densidad ósea está entre 1 y 2,5 DE por debajo del promedio para un adulto joven (-1 a -2,5 DE).
3. Osteoporosis: la densidad ósea está 2,5 DE o más por debajo del promedio para un adulto joven (-2,5 DE o menos).
4. Osteoporosis grave o establecida: la densidad ósea está 2,5 o más por debajo del promedio para un adulto joven y han ocurridos una o más fracturas por la osteoporosis.

En Venezuela, hay pocos estudios reportados sobre DMO; uno de ellos es el de Nieto (23), quien no solo evalúa la masa ósea con riesgo de osteoporosis, sino también la osteointegración de las artroplastias y las características del tejido cortical, por tanto, evalúa la consolidación de los implantes. El escaso número de publicaciones de este tema en el acervo bibliográfico nacional sirvió de motivación para realizar un trabajo científico con el objetivo de evaluar las densimetrías óseas de pacientes posmenopáusicas, atendidas en La Unidad de Diagnóstico La Floresta. Maracay, en el período comprendido entre 2017 y 2019. Con ello se quiso: Caracterizar la muestra estudiada con relación al tipo de menopausia; Evaluar las características de la masa ósea y la prevalencia de alteraciones en la muestra estudiada; Determinar la dependencia entre las variables edad y masa ósea; Identificar el riesgo de fractura a 10 años en posmenopáusicas quirúrgicas y tardías.

Aspectos éticos

Con relación a la interacción con las usuarias para el adecuado desarrollo del trabajo, se cumplieron los principios básicos de bioética de Helsinki, universalmente establecidos, garantizando el resguardo de la identidad de cada paciente incluida en el estudio. Por tanto, se procedió con la firma de un consentimiento informado por parte de la usuaria, en el cual la misma declaró que conocía y aceptaba de manera voluntaria su participación, respetándose el principio de autonomía.

Este trabajo estudió a través de las densimetrías óseas la densidad mineral ósea de las pacientes posmenopáusicas permitiendo tener un recurso para el diagnóstico precoz de osteopenia y osteoporosis que pueda ser extendido a toda la población permitiendo así cumplir con el principio de beneficencia.

El procedimiento diagnóstico realizado no coloca en riesgo alguno a las participantes garantizando el principio de no maleficencia.

En razón que todas las pacientes, recibieron por igual la información y aclaratorias de la investigación, sin distinción alguna, se hizo valer el principio de justicia social.

La osteoporosis posmenopáusica es un trastorno metabólico óseo producido por la carencia de estrógenos, caracterizado por una masa ósea baja y una alteración de la fortaleza del hueso, que predispone a un aumento del riesgo de fractura en particular, de columna, muñeca, cadera, pelvis y parte superior del brazo (4). La osteoporosis y las fracturas asociadas son una causa importante de morbilidad y mortalidad. Este riesgo puede ser medido mediante la herramienta denominada FRAX (Riesgo de fractura osteoporótica en 10 años), desarrollada por Kanis y col. (21) en la Universidad de Sheffield del Reino Unido y patrocinado por la OMS.

El FRAX es una herramienta accesible *on line* que permite calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgo clínicos, tanto si se conoce la densidad mineral ósea como si no. Por la calidad de los datos a partir de los que se ha calculado y la metodología utilizada en estos momentos es, probablemente, el método más recomendable para la determinación del riesgo de fractura. Sin embargo, tiene limitaciones y el juicio clínico del médico sigue siendo fundamental, sobre todo para la valoración de factores de riesgo no incluidos en el algoritmo, como la densidad mineral ósea lumbar o la frecuencia de caídas.

La aceptación y la utilización del FRAX de forma generalizada permitiría, por una parte, identificar a las personas con un elevado riesgo de fractura osteoporótica, tributarias de intervención precoz y que, hasta ahora, pasan desapercibidas. Por otra parte, el FRAX podría colaborar a disminuir el número de tratamientos innecesarios por administrarse a pacientes con un riesgo de fractura bajo. Otra utilidad potencial del FRAX sería su utilización para decidir a qué pacientes solicitar una densitometría ósea. En la actualidad viene incluido en el software de los equipos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, epidemiológico observacional, descriptivo, longitudinal. En el período comprendido entre el 10 de enero 2017 y 12 de diciembre 2019, se practicaron en la institución privada Unidad

Diagnóstica La Floresta 2012 densimetrías óseas. De ellas 1992, correspondieron a pacientes del sexo femenino para 99 %, y 99 al sexo masculino, 1 %. De las correspondientes al sexo femenino, se excluyeron: 46 (4,72 %) pacientes asiáticas, 11 (1,13 %) que no recordaban la fecha de la menopausia, 179 (18,39 %) mal posicionadas, 18 (1,84 %) de cuerpo entero, 11 (1,13 %) de cúbito y radio, 7 (0,71 %) por intervención de columna vertebral, 7 (0,71 %) por tener polímeros en región glútea, 99 histerectomizadas con conservación de ovarios (8,11%) y 615 premenopáusicas el 63,20 %. Para la inclusión en este trabajo, de acuerdo con el objetivo planteado quedó una muestra de 1019 pacientes, el 51,15 % de las pacientes exploradas.

Procedimiento

El equipo utilizado fue un Hologic (Discovery) Wi S/N84751, de doble fotón y haz en abanico, con evaluación de DMO expresada en gramos por centímetros cuadrados (g/cm^2), software versión 13.1.2:5 para columna vertebral lumbar y cadera. Hasta mediado de 2017, se utilizó el FRAX *on line*, luego se integró al software y los resultados son electrónicos. Una balanza. El personal técnico constituido por dos TSU en radiología fue entrenado para optimizar la calidad de las imágenes. Todas las DMO fueron interpretadas por el investigador.

La interpretación clínica y del estudio de DMO se realizó, con base en los criterios del Consenso Nacional de Menopausia (4) y la clasificación del OMS (22) para la evaluación de la masa ósea de acuerdo con lo ya descrito en la introducción de este trabajo.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron descritos mediante frecuencias absolutas, porcentajes, medias y desviación estándar muestral representados mediante tablas estadísticas, diseñadas a tal fin. Para los cuadros de contingencia se utilizó el Chi cuadrado, con el nivel de significancia del 95 % y una $P < 0,05$.

RESULTADOS

El Cuadro 1 presenta la distribución de las pacientes según el tipo de menopausia. Se observa que 876 (86 %) mujeres presentaron menopausia natural y 143 (14 %) posquirúrgica, la media de edad de estas últimas fue 48,9 años. Entre las espontáneas, 83 (8,1 %) son insuficiencia ovárica primaria (IOP) con un promedio de edad de 35,7 años, 126 (12,4 %) son tempranas, con un promedio de edad de 41,7 años, 622 (61,1 %) son espontáneas y su edad promedio fue 49,7 años y, finalmente, 45 (4,4 %) son tardías, con una media de edad de 55,6 años y la posquirúrgica 48,9 años.

Entre las 1019 pacientes, 229 (22,5 %) tuvieron resultados normales a la densitometría, 560 (54,96 %) presentaron baja masa ósea y 230 (22,57 %) presentaron osteoporosis (Cuadro 2).

Las 83 pacientes con IOP, 21 (25,3 %) presentaron masa ósea normal, 46 (55,4 %) con osteopenia y 16 (19,3 %) osteoporosis, se muestra en la Figura 1. Los hallazgos a la densitometría según la edad de las pacientes con IOP se distribuyeron en el Cuadro 3. Entre las pacientes de 25-29 años, 5 (83,3 %) presentaron osteopenia. Las de 30-34 años 8 (61,5 %) tienen osteopenia y 2 (15,4 %) osteoporosis. Entre 35 y 39 años se diagnosticaron 33 (51,6 %) con osteopenia y 14 (21,9 %) osteoporosis ($P=0,1215$). No hay significancia estadística.

Las pacientes con menopausia temprana, 31 (24,6 %) tienen DO normal, 64 (50,8 %) presentan osteopenia y 32 (25,4 %) osteoporosis (Cuadro 4) y Figura 2, $P=0,8527$, no hay significancia estadística, no depende de las variables.

En la menopausia espontánea, se observa que, DO normal son 22,9 % 355 (57,1 %) tienen

Cuadro 1

Distribución de casos según tipo de menopausia

Tipo de menopausia	Pacientes	%	Promedio de edad (años)
Natural	876	86,0
Insuficiencia ovárica primaria	83	8,1	35,7
Menopausia temprana	126	12,4	41,7
Menopausia espontánea	622	61,1	49,7
Tardía	45	4,4	55,6
Inducida			
Menopausia posquirúrgica	143	14,0	48,9

Cuadro 2

Distribución de pacientes según el hallazgo de la densitometría ósea

Tipo	Pacientes	%
Normal	229	22,50
Baja masa ósea u osteopenia	560	54,96
Osteoporosis	230	22,57



Figura 1. Masa ósea en insuficiencia ovárica primaria.

EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN LA POSMENOPAUSIA

Cuadro 3

Distribución de pacientes de insuficiencia ovárica primaria según el estado de la masa ósea por edad

Grupo de edad (años)	Diagnóstico n (%)		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
25-29	1 (16,6)	5 (83,3)	0
30-34	3 (23,1)	8 (61,5)	2 (15,4)
35-39	17 (26,6)	33 (51,6)	14 (21,9)

P= 0,1215

Cuadro 4

Distribución de pacientes de menopausia temprana según el estado de la masa ósea por edad

Grupo de edad (años)	Diagnóstico n (%)		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
40-44	31 (24,6)	64 (50,8)	32 (25,4)

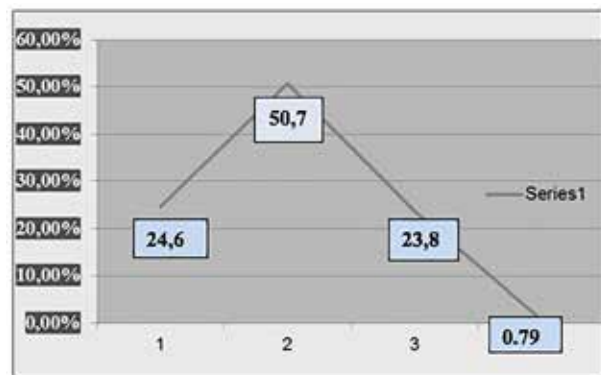


Figura 2. Masa ósea y menopausia temprana.

osteopenia y 125 (20,1 %) con osteoporosis. La distribución por quinquenio de edad se presenta en el Cuadro 5, Figura 3 (P=0,7938). Tampoco hay significancia estadística.

Entre las pacientes con menopausia espontánea, el mayor grupo, se puede observar que se realizaron 368 en 2017, 190 en 2018 y 64 en 2019. Se diagnosticaron 72 pacientes

Cuadro 5

Distribución de pacientes de menopausia espontánea según el estado de la masa ósea por edad

Grupo de edad (años)	Diagnóstico n (%)		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
45-49	74 (22,3)	188 (56,6)	70 (21,1)
50-54	68 (23,4)	167 (57,6)	55 (19)

P= 0,7938

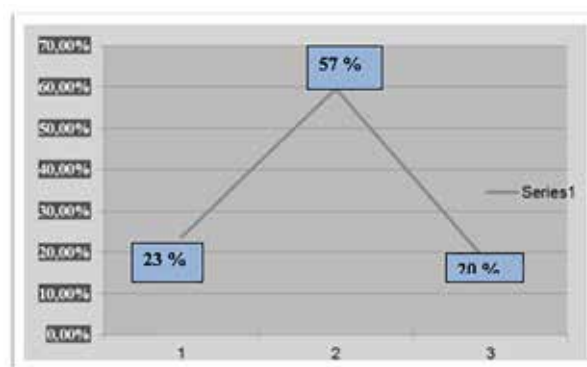


Figura 3. Masa ósea en menopausia natural.

(19,6 %) de osteoporosis en 2017, 36 (19 %) en 2018 y 17 (26,6 %) en 2019 (P=0,5044). No hay significancia estadística. En el Cuadro 6 se distribuyeron las pacientes con menopausia tardía; hubo 11 diagnosticados como DO normal (24,4 %), 20 de osteopenia (44,4 %) y 14 de osteoporosis (31,1 %), hay un aumento de frecuencia de osteoporosis y disminución de la osteopenia Figura 4; pero la P= 0,8527, por lo tanto, hay significancia estadística.

Entre las pacientes con menopausia posquirúrgica, Cuadro 7, se diagnosticaron 21 (32 %) de osteoporosis en 2017, 9 (30 %) en 2018 y 11 (28,94 %) en 2019 (P= 0,9931). La frecuencia representada en la Figura 5. El resto de la distribución se puede detallar en el Cuadro 8. En estas pacientes aumenta la frecuencia de osteoporosis y disminuye las normales, la osteopenia mantiene su frecuencia.

Cuadro 6

Distribución de pacientes de menopausia tardía según el estado de la masa ósea por edad

Grupo de edad (años)	Diagnóstico n (%)		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
55-59	11 (24,4)	20 (44,4)	14 (31,1)

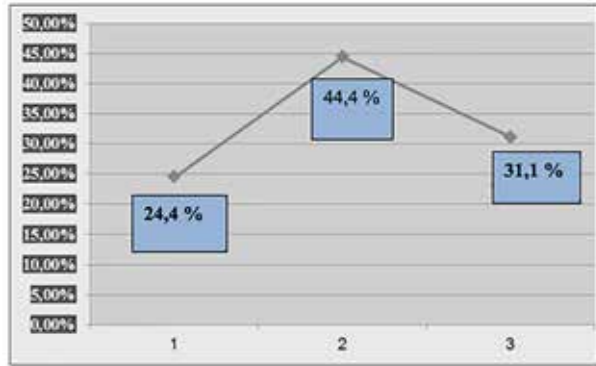


Figura 4. Masa ósea en menopausia tardía.

Cuadro 7

Masa ósea en menopausia posquirúrgica

Años	Diagnóstico n (%)		
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
2017	12	42	21
2018	5	16	9
2019	7	20	11
	24(16,66)	78(54,17)	41(29,17)

P = 0,9931

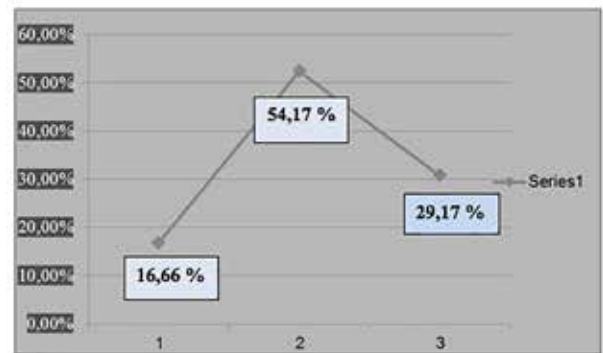


Figura 5. Masa ósea en menopausia posquirúrgica.

Cuadro 8

Distribución de pacientes según el hallazgo de la densitometría ósea por año

Año	Diagnóstico n (%)			P
	Normal	Osteopenia	Osteoporosis	
Insuficiencia ovárica primaria				
2017	11 (23,4)	27 (57,4)	9 (19,1)	0,1215
2018	10 (29,4)	17 (50)	7 (20,6)	
2019	---	2 (100)	---	
Menopausia temprana				
2017	16 (23,5)	36 (52,9)	16 (23,5)	0,9104
2018	14 (26,9)	26 (50)	12 (23,1)	
2019	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50)	
Menopausia espontánea				
2017	79 (21,5)	217 (59)	72 (19,6)	0,5044
2018	47 (24,7)	107 (56,3)	36 (19)	
2019	16 (25)	31 (48,4)	17 (26,6)	
Tardía				
2017	5 (22,7)	10 (45,5)	7 (31,8)	0,8527
2018	6 (30)	8 (40)	6 (30)	
2019	0	2 (66,7)	1 (33,3)	
Menopausia posquirúrgica				
2017	12(16)	42 (52)	21 (32)	0,9931
2018	5(16,6)	16 (53,33)	9 (30)	
2019	7(18,42)	20(52,63)	11(29,17)	

EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA EN LA POSMENOPAUSIA

Las pacientes con menopausia posquirúrgica, el mayor grupo están entre 40 y 49 años, donde se ubican 79 pacientes. Entre 40 y 44 años, hubo 23 de osteopenia (65,7 %) y 4 de osteoporosis (11,4 %). Entre 45 y 49 años, hubo 28 (63,6 %) con osteopenia y 11 (25 %) con osteoporosis). En el grupo de mujeres entre 55 y 59 años se presentaron 3 de osteopenia (27,3 %) y 8 de osteoporosis (72,7 %) (P=0,009), en este grupo, si es significativo.

El riesgo de fractura osteoporótica en 10 años de columna vertebral y cadera, en menopausia tardía, se presenta en el Cuadro 9, se obtuvo 46,66 % de riesgo alto en la columna vertebral y 8,88 % en la cadera. La menopausia posquirúrgica presenta un riesgo alto de fractura en la columna vertebral de 60,86 % y 6,29 % de cadera (Cuadro 10). En las figuras 6 y 7, con las agrupaciones de los valores observados en los pacientes para una variable en un reducido número de clases o categorías. En el eje de las X están los límites de cada clase mientras que en el eje de las Y se ubican las frecuencias o número de observaciones de cada clase. Hay un aumento importante del riesgo de fractura osteoporótica en 10 años con mayor frecuencia en la columna vertebral, 8 veces más con respecto a la cadera.

Cuadro 9

Menopausia tardía. 2017 - 2019 FRAX, Alto riesgo

Tipo	Pacientes	%
Columna vertebral	21	46,66
Cadera	4	8,88
45	25	65,54

Cuadro 10

Menopausia posquirúrgica. 207 - 2019 FRAX. Alto riesgo

Tipo	Pacientes	%
Columna vertebral	87	60,86
Cadera	9	6,29
143	96	67,12

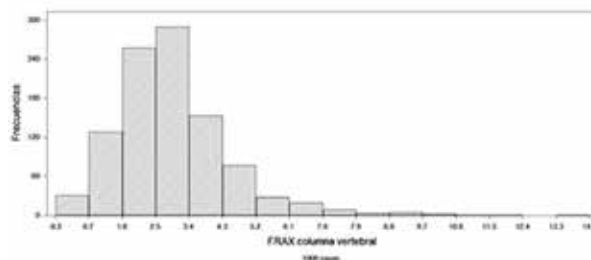


Figura 6. Riesgo de fractura osteoporótica en 10 años de columna vertebral, en menopausia posquirúrgica y menopausia tardía.

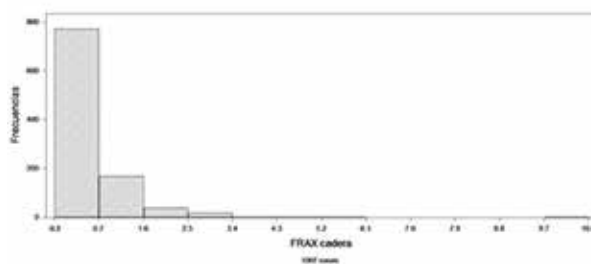


Figura 7. Riesgo de fractura osteoporótica en 10 años de cadera en menopausia tardía y posquirúrgica.

En la Figura 8, se observa el riesgo de fractura osteoporótica de columna vertebral y cadera. Es una regresión lineal simple, bivariado para representar las variables FRAX, columna en el eje de las X y FRAX cadera en el eje de las Y, donde cada punto representa la ubicación de los valores obtenidos para cada paciente. La línea recta permite visualizar la tendencia de incremento en los valores de FRAX cadera a medida que los valores de FRAX columna vertebral tienden a aumentar.

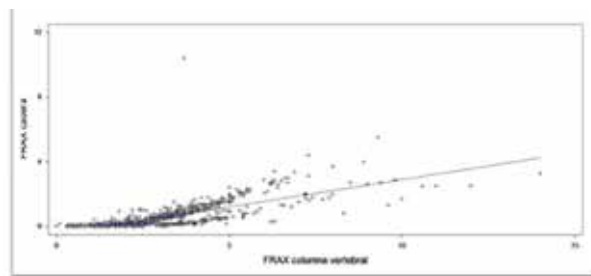


Figura 8. Riesgo de fractura osteoporótica de columna vertebral y cadera, en menopausia tardía y posquirúrgica .

DISCUSIÓN

La alteración de la masa ósea en la población posmenopáusica es elevada; en el presente estudio, alcanzó un 54,96 % de osteopenia y 22,57 % para la osteoporosis, para un total de 77,53 %, lo cual evidencia que es un problema de salud ósea por las complicaciones finales que implican las fracturas y discapacidades que acarrea.

Son escasas las publicaciones nacionales, para las comparaciones con el presente estudio. La insuficiencia ovárica primaria presenta una frecuencia muy variable de 1 % a 3 %, según Terán Dávila y col. (24). En la revisión realizada por Yabur (25), reporta 6,6 %. Una extensa revisión de Scucces (26), reporta una frecuencia muy amplia entre 0,9 % y 28 %.

En Japón, Yasui y col. (27) realizaron un estudio sobre los factores asociados con la IOP y el resultado entre 24 152 enfermeras estudiadas, la frecuencia fue de 0,28 %, muy baja. Szeliga y col. (28) realizaron un estudio para evaluar el impacto de la IOP sobre la masa ósea, encontrando 64/111, un 58 % de osteoporosis y 8/56, un 15 % de osteopenia.

En el presente estudio la frecuencia de IOP, fue de 8,14 %, muy parecida a la encontrada por Yabur en su revisión (13) y la edad promedio fue de 35,65 años. La osteopenia estuvo presente en el 55,44 % y el 19,27 % de osteoporosis, resultado inverso a lo obtenido por Szeliga y col. (28) siendo el quinquenio de 35 a 39 años con más alteración de la masa ósea, 55 % de osteopenia y 20 % de osteoporosis y la fractura de columna lumbar es mayor que la de cadera.

Tanto la MTe, como la MN o espontánea, tiene un comportamiento con poca variación, aunque predomina la osteopenia en la natural y la masa ósea normal, como la osteoporosis se mantienen igual, no así la MTa, donde la osteoporosis es más frecuente.

La MPQ con 123 pacientes (todas por patologías benignas), representaron el 14,03 %, con un promedio de 48,83 años. Yasui y col. (27), comentan en su trabajo, que cuando realizan ooforectomía unilateral, la menopausia se adelanta 4 años. Hay mucha polémica entre los cirujanos, ginecoobstetras y oncólogos, con

respecto a la conservación, o no, de los ovarios en histerectomía en la posmenopausia, cuando estos son de apariencia sana. La tendencia es a extirparlos, según lo expresado por Rodríguez Armas (29), pero esta controversia todavía persiste. En un estudio reciente, de Kotsopoulos y col. (30) demuestran la pérdida de masa ósea, sobre todo en premenopáusicas con ooforosalingectomía bilateral profiláctica en portadoras de la mutación BRCA, para evitar cáncer de ovarios en premenopáusicas cuyo único antecedente era cáncer de mamas y ovarios sanos.

La osteoporosis posmenopáusica, lleva implícita pérdida de la masa y calidad ósea, se pierde la arquitectura y se van produciendo microfracturas y estas evolucionan a fracturas amplias y complicadas que llevan a las discapacidades y muerte. Los factores de riesgo son muy amplios, desde un deficiente control prenatal con déficit nutricional en esta etapa, la desnutrición en la infancia, la menarquia tardía, gestaciones en la adolescencia, multiparidad y lactancia prolongada tiene un efecto negativo como fue demostrado por Sharma (31), el consumo del alcohol, caféina y nicotina, así como el uso de esteroides, la artritis reumatoide, diabetes, hipertensión arterial, obesidad, la vida sedentaria, la edad, peso, talla y antecedentes genéticos, familiares con osteoporosis y fracturas. Para prevenir este impacto en la salud ósea, se debe de actuar desde la etapa prenatal y en cada una de las etapas, lactantes, infantes, preescolar, escolar, adolescentes, la adultez, para que el pico de masa ósea se mantenga después de los 30 años. López (32), sugiere una dieta equilibrada en ingesta de calcio, magnesio y vitamina D, una baja ingesta de grasas, oligoelementos, zinc y el uso de una terapia hormonal adecuada en el climaterio, la actividad física es primordial, eliminar el consumo de alcohol, nicotina y muy poca caféina.

La masa ósea y la calidad ósea sufren un intenso impacto, en la posmenopausia, siendo la osteopenia la más frecuente en los diferentes tipos de menopausia, su promedio es de 54,96 % y la osteoporosis de 22,57 %, aunque en la MPQ y MTa sobrepasa el 30 %; apareciendo la masa ósea normal en 22,47 %.

A todos los tipos de menopausia, se le evaluó el riesgo de fractura osteoporótica en 10 años,

en forma cuantitativa y gracias a ello, se pudo conocer el riesgo que llevan consigo las pacientes con MPQ y MTa, el FRAX, nos revela que las fracturas son más frecuentes en la MPQ y MTa y es ocho veces más frecuente en la columna vertebral que en la cadera, estos datos coinciden con los obtenidos en diferentes revisiones de esta complicación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Todo lo anteriormente expresado, permite concluir:

En nuestra serie el tipo de menopausia más frecuente fue la natural con un 86 % y la inducida 14 %. La MN, con 61,10 %, sigue la MTe con 12,37 %, la IOP alcanza un 8,14 % y la MTa con 4,41 % y la MPQ con 14,03 %.

La masa y la calidad ósea sufren un intenso impacto, en la posmenopausia, siendo la osteopenia la más frecuente en los diferentes tipos de menopausia, su promedio es de 54,96 % y la osteoporosis de 22,57 %, aunque en las MPQ y MTa sobre pasa el 30 %; apareciendo la masa ósea normal en 22,47 %, siendo necesario implementar protocolos para la adecuada atención de esta población

Se recomienda usar el FRAX, para evaluar el riesgo de fractura y la evaluación del tratamiento farmacológico. Debemos concientizar a las pacientes desde los 30 años para que mantenga su masa y calidad ósea estable y de esa forma, mantener salud ósea y una calidad de vida satisfactoria.

AGRADECIMIENTOS

A las pacientes atendidas en la Unidad de Diagnóstico La Floresta. Al Profesor Doctor Guillermo Ángel Real Jiménez (f). A los Profesores Ramón Ignacio Farfán (f) y Omar Verde. A la Dra. Judith Toro M. A la Sra. Laura González B.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística (INE). Venezuela.
2. World life expectancy. Consultado el 18 de agosto de 2020. Disponible en www.worldlifeexpectancy.com.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril*. 2012;97(4):843-851.
4. Consenso venezolano de Menopausia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 201;78(Suppl 1):S4-S12.
5. Jane EM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climateric*. 2014;17(5):564-579.
6. Pizzi La Veglia R, Parilli MF. Consideraciones generales. En Consenso venezolano de Menopausia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(Suppl 1):S4-S12.
7. Mohtar Merlo Y, Rodríguez Campos LA, González Blanco M. Calidad de vida en la posmenopausia: influencia del índice de masa corporal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(1):28-40.
8. Mohtar Merlo Y, Rodríguez Campos LA, González Blanco M. Calidad de vida, obesidad y menopausia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(1):142-151.
9. Martínez-Sánchez LM, Campo-Campo MN, Gallego-González D, Molina-Valencia J, Sarassa-González V, Parada-Pérez AM, et al. Calidad de vida durante la perimenopausia y posmenopausia de mujeres de 45 y más años de una universidad privada de Medellín (Colombia). *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2017;77:110-116.
10. Reyna E. Menopausia y riesgo cardiovascular. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2018;78(1):60-70.
11. González M, Pizzi R. Tratamiento de la menopausia: alternativas a la terapia farmacológica. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2016;76:221-224.
12. Terán Dávila J, Febres Balestrini F. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.
13. Yabur JA. La menopausia puesta al día. *Gac Méd Caracas*. 2006;114:1-12
14. Yabur JA. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer venezolana durante la perimenopausia y la posmenopausia. En: Aouin C, Briceño Iragorry L, editores. Colección Razetti, volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.493-550.
15. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, et al. The menopause transition and women's health at midlife: A progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause: J North Am Menop Soc*. 2019;10:1213-1227.

16. Kanis JA, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385-397.
17. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Science.* 1963;42:230-232.
18. Stein JA, Lazewatsky JI, Hochberg AM. Dual energy X-ray bone densitometer incorporating an internal reference system. *Radiology.* 1987;165:313.
19. Rengifo González R. Densimetría ósea. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.209-218.
20. Dong X, Wang X. Assessment of bone fragility with clinical imaging modalities. *Hard tissue.* 2013;2:1-10.
21. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasound attenuation in cancellous bone. *Engl Med.* 1984;13:89-91.
22. Kanis JA and WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int.* 1994;4:368-381.
23. Nieto E. Uso de la densitometría a doble fotón (DXA) en ortopedia. *Rev Venez Cir Ortop Traumatol.* 2014;46(1):11-16.
24. Terán Dávila J, Teppa Garrán A D, Molina Vílchez R, Febres Balestrini F. Insuficiencia ovárica prematura. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.193-207.
25. Yabur JA. Epidemiología de la menopausia en Venezuela. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.1-14.
26. Scusses M. Insuficiencia ovárica prematura. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2008;68(4):263-276.
27. Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, et al. *Maturitas.* 2012;72:249-255.
28. Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Meczekkalkis B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Prz Menopauzalny.* 2018;17:112-116.
29. Rodríguez AO. ¿Deben conservarse los ovarios sanos durante las histerectomías por procesos benignos del útero después de la menopausia? *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2012;72(3):143-144.
30. Kotsopoulos J, Hall E, Finch A, Hu H, Murphy J, Rosen B, et al. Changes in Bone Mineral Density after Prophylactic Bilateral Salpingo-Oophorectomy in Carriers of a BRCA Mutation *BRCA*, *JAMA Network Open.* 2019;2(8):1-12.
31. Sharma N. Effect of Multiparity and Prolonged Lactation on Bone Mineral Density. *Menopausal Med.* 2016;22:161-166.
32. López JE. Osteoporosis: alimentación, calcio, vitamina D y ejercicio. *Gac Méd Caracas.* 2007;115(4):286-291.

ANEXOS

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

3333

Nº: _____

Maracay, ___/___/___

Título del trabajo: **MASA ÓSEA EN LA POSMENOPAUSIA DE LA POBLACIÓN ARAGÜEÑA.**

Investigador responsable: Dr. Luzardo A. Canache Campos, Doctor en Ciencias Médicas.

- Se me ha solicitado participar en un proyecto de investigación que consiste en determinar la densidad de masa ósea en la posmenopausia de la población aragüeña. Al participar en este estudio, yo estoy de acuerdo en que se incluyan los datos obtenidos en la densimetría ósea que me practiquen y que los resultados permitirán mejorar los estándares de atención médica en la mujer venezolana.
- El proceso identificado arriba, me ha sido explicado con detalle y todas mis preguntas e inquietudes han sido contestadas y aclaradas por el investigador.

Entiendo que:

1. En este estudio no se realiza ninguna prueba, examen o procedimiento diagnóstico que dañe de ninguna manera, o exponga a riesgo alguno, a mi persona.
2. Yo podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin dar razones ni que esto me perjudique.
3. Autorizo al investigador, a que mis resultados formen parte del estudio, que los mismos sean publicados y mi identidad no será revelada en forma alguna bajo ningún concepto.
4. No recibiré beneficios económicos ni materiales por mi participación.
5. Mi consentimiento está dado voluntariamente sin que haya sido forzada u obligada.

Paciente:

Nombre: _____ C.I.Nº _____

Luzardo A Canache C

C.I.:V-2694459

MS 8637. C M Aragua 522

Anexo 2

CUESTIONARIO DE INVESTIGACIÓN

Nombres y apellidos: _____ F de N ___/___/___ Edad: _____
Talla: ___ cm Peso: ___ kg. CA ___ cm Raza: _____ Menarquia: _____ Menopausia _____

1. Ha ingerido: () Fosamax, () Actonel, () Bonames. () Evista, () Estrógenos
() Calcio, () Miacalcin, () Corticosteroides, () Otros: _____
2. Número de embarazos: _____ Número de partos: _____ Cesáreas: _____
3. ¿Cuál fue su altura máxima: _____ cm?
4. ¿Tiene familiares con antecedentes de osteoporosis?
5. ¿Realiza ejercicios físicos con regularidad?
6. ¿Consume productos lácteos con regularidad?
7. ¿Alguna vez tuvo ausencia de período menstrual durante más de 6 meses seguidos, (sin incluir el embarazo o menopausia)?
8. ¿Ha tenido una fractura durante su vida adulta, que no se originó, debido a traumatismo importante?
9. ¿Fuma? _____, ¿cuántos cigarrillos diarios? _____
10. ¿Ingiere más de 2 bebidas alcohólicas por día? _____
11. ¿Ingiere bebidas con cafeína?
¿Tiene alguna de las siguientes condiciones?
() Hipotiroidismo, () Hipertiroidismo, () Hiperparatiroidismo,
() Anorexia, () Bulimia, () Asma o enfisema pulmonar, ()
() Artritis reumatoidea, () Cáncer _____
() Hipertensión arterial, () Síndrome convulsivo,
() Enfermedad inflamatoria intestinal, () Nefropatías, () Lupus,
() Histerectomía con conservación de ovarios,
() Histerectomía con extirpación de ovario, () Unilateral, () Bilateral,
() Síndrome de ovarios poliquísticos () Otras: _____

Lucha contra la infodemia en Venezuela durante la epidemia de COVID-19 - Sala Situacional Razetti, 2020

Fight against infodemic in Venezuela during the COVID-19 epidemic
-Razetti Situational Room, 2020

Óscar D. Omaña Ávila^{1*}, Emely N. Nava Paredes^{2*}, Andrea C. Lahoud El Hachem^{3*}, Yoesmir Contreras Montañez^{4*}, Iván A. Escalante Pérez^{5*}, Juan P. Godoy^{6*}, Alejandro Rísquez^{7**}

RESUMEN

La infodemia y las noticias falsas han creado confusión e incertidumbre sobre la pandemia de COVID-19. Este fenómeno ha afectado particularmente a la población venezolana debido a la falta de difusión de información oficial periódica de la vigilancia epidemiológica nacional desde el año 2016. Como resultado, un grupo de estudiantes de la Universidad Central de Venezuela planificaron el programa "Sala Situacional Razetti", que tiene como objetivo resumir y facilitar la comprensión de la información veraz y confiable vinculada con la pandemia de COVID-19. El programa inició en marzo de 2020, mes en que la pandemia fue notificada nacionalmente. A partir de ese momento, se realizaron acciones de comunicación en salud hasta el 16 noviembre del 2020, cerrando el

proyecto con más de 250 mensajes con información depurada, realizados y difundidos en un régimen diario, a través redes sociales para alcanzar 1 039 657 visualizaciones. En conclusión, fue manifiesto lo importante y urgente de contar con un canal de comunicación periódico y confiable cuando se trata de notificaciones de salud pública. Contar con un sistema que transmita noticias de fácil comprensión dirigidas al público en general y de fuentes confiables ayuda en la disminución de la infodemia y la difusión de noticias falsas. La experiencia fortaleció el trabajo de equipo, la disciplina y manejo de datos epidemiológicos y comunicaciones en salud de los estudiantes de pregrado en Medicina.

Palabras clave: *Comunicación en salud, educación sanitaria, redes sociales, infodemia, noticias falsas, universidad.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.4>

SUMMARY

The infodemic and false news created confusion and uncertainty about the COVID-19 pandemic. This phenomenon has particularly affected the Venezuelan population due to the lack of distribution of periodic official information about the national epidemiological surveillance since 2016. As a result, a group of students from the Central University of Venezuela planned the "Razetti Situational Room" program, which aims to summarize and facilitate the understanding of truthful and reliable information linked to the COVID-19 pandemic. The program began in March 2020, when the pandemic was notified nationally. From that moment on, health communication actions

ORCID: 0000-0002-4505-215X¹
ORCID: 0000-0002-2553-5664²
ORCID: 0000-0002-8923-4676³
ORCID: 0000-0002-0912-1613⁴
ORCID: 0000-0003-1509-3513⁵
ORCID: 0000-0002-9821-5215⁶
ORCID: 0000-0002-1783-5114⁷

¹Estudiante de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.
^{**}Profesor Titular, Cátedra de Salud Pública, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV. E-mail: risqueza@gmail.com

Recibido: 29 de marzo 2021
Aceptado: 5 de mayo 2021

were carried on until November 16, 2020, closing the project with more than 250 messages with depurated data, made and diffused on a daily regime, through social networks to reach 1 039 657 visualizations. In conclusion, the importance and urgency of having a regular and reliable communication channel when it comes to public health notifications became clear. Having a system that conveys easily understood news to the general public and reliable sources, helps in reducing the infodemic and spreading fake news. The experience strengthened the teamwork, discipline, and management of epidemiological data and health communications of undergraduate medical students.

Keywords: *Health communication, health education, social media, infodemic, fake news, university.*

INTRODUCCIÓN

La comunicación en salud es una disciplina que incluye el estudio y uso de estrategias para informar, y de esta manera, influenciar en decisiones individuales y comunitarias cuya finalidad es el mejoramiento de la salud. Un ejemplo de esto es la aplicación de la comunicación en salud en la prevención de enfermedades incluyendo aspectos como la adherencia de las personas a recomendaciones clínicas y regímenes de tratamiento, la planificación de campañas de concientización, tanto a nivel individual como a nivel poblacional enfocadas en riesgos y su posible prevención (1).

A raíz de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se inició un fenómeno conocido y catalogado por la Organización Mundial de la Salud como una infodemia sin precedentes, es decir, de una cantidad excesiva de información —en algunos casos correcta, en otros no— que dificulta que las personas encuentren fuentes confiables y orientación fidedigna cuando las necesitan (2). Este fenómeno relativamente nuevo, está aumentado por la facilidad de comunicación directa, no filtrada y comunitaria de las redes sociales muy extendido a escala mundial y muy intenso (3). Desde inicios de la epidemia de COVID-19, el Director General de la OMS comunicó que “No sólo luchamos contra una epidemia, sino también contra una infodemia”,

y al referirse sobre las noticias falsas que “se propagan más rápido y más fácilmente que el virus” (4). En muchos casos, consistió en la búsqueda y transmisión de información no verídica referente a prácticas para la prevención y posibles curas de la enfermedad, conspiraciones sobre el origen del virus, entre otras (5).

En consecuencia, la OMS ha generado diversas estrategias y alternativas a nivel mundial con la finalidad de combatir la infodemia y de esta manera que la población general pueda acceder a información correcta y verificada, como lo son: La Red de Información sobre Epidemias de la OMS (EPI-WIN), la colaboración con las empresas de motores de búsqueda, redes sociales y digitales para filtrar los mensajes falsos y promover información exacta de fuentes creíbles como los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y la propia OMS, entre otras; y el establecimiento de contactos con personas influyentes para que difundan mensajes correctos entre sus seguidores. De igual manera recalcan que es imprescindible incorporar mensajes de texto (SMS), como herramienta de difusión para informar a comunidades que no cuentan con acceso a redes sociales (6).

Es importante para los fines de comunicaciones en salud en el contexto de la pandemia de COVID-19, hacer énfasis en la grave y profunda crisis humanitaria en Venezuela que desde el año 2016 fue señalada por el Sr. Ban Ki-Moon, exsecretario de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) como una “crisis humanitaria compleja” (7), que comprende violaciones de derechos humanos, incluido el de la salud. Dicha situación fue reconocida nuevamente por la ONU con este término en el año 2019 (8), resaltando las condiciones del país, en particular del deteriorado sistema de salud (9), donde se evidencia importante falta de información epidemiológica oficial, lo cual hace complicado el análisis de la situación de salud, en particular, sobre las enfermedades notificables que se reportaban regularmente durante más de 60 años en el Boletín Epidemiológico Semanal del Ministerio de la Salud, cuya difusión ha tenido interrupciones frecuentes y prolongadas desde el año 2007, deteniéndose definitivamente desde diciembre de 2016 (10).

La epidemia comenzó en Venezuela a partir del día 13 de marzo de 2020, cuando se declaró

el primer caso de COVID-19 (9), tornándose deficiente el diagnóstico de infecciones por SARS-CoV-2 en los siguientes meses a nivel nacional debido a fallas en el abastecimiento de insumos mínimos necesarios para cumplir con esta tarea en los centros designados para este propósito, provocando incluso el cese de esta actividad en algunos de ellos (11), generando una gran confusión a nivel poblacional sobre el manejo adecuado ante esta situación.

Desde el 12 de marzo de 2020 se inició la difusión de noticias relacionadas con la pandemia en la sección “COVID en Venezuela” en la plataforma Patria (12), y en la sección “Coronavirus” de la página web de Venezolana de Televisión (VTV) (13), ambas manejadas por la administración de Nicolás Maduro, siendo la primera noticia registrada la suspensión de eventos públicos y aglomeraciones en el país como parte de la prevención de la enfermedad (14), seguida por el anuncio de los dos primeros casos de COVID-19 el día 13 de marzo (15) y el 26 de marzo por el inicio del registro de los reportes de casos contabilizados de forma oficial cuando la cifra total de los mismos ascendía a 107 (16). Además de ser registrados en dichas plataformas los reportes de casos oficiales y noticias relacionadas, eran transmitidos mediante ruedas de prensa (17) o cuentas personales en redes sociales de funcionarios de dicha administración, especialmente Twitter (18).

Aun cuando en Venezuela se cuenta con un flujo constante de noticias transmitidas por medios “oficiales”, una buena parte de la población venezolana acude en primera instancia a redes sociales, como Twitter, Facebook, grupos de WhatsApp y otros para la búsqueda de información verídica debido a la desconfianza en medios de comunicación convencionales, producto del inadecuado manejo de datos en el transcurso de los últimos años, tal como menciona la Agencia de Noticias Internacional EFE (19). Cabe destacar que la Oficina para América Latina y el Caribe (RBLAC) del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) reportó que alrededor del 59 % de las noticias difundidas por redes sociales en la región de Latinoamérica y el Caribe son verídicas, relación que varía dependiendo del país, evidenciándose que en Venezuela la veracidad es menor al 25 % (20).

Ante la incertidumbre y la falta de comunicación percibida como “confiable” y oportuna frente a la epidemia nacional, representantes estudiantiles de la Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y un grupo de estudiantes colaboran con la lucha contra la pandemia para la comunidad universitaria y amigos; por medio de varias iniciativas: el Voluntariado en el Servicio de Infectología y otros del Hospital Universitario de Caracas, la recolección de equipos de protección personal y la creación de la “Sala Situacional Razetti” (SSR) para divulgar una secuencia sistemática de Comunicados en Salud sobre COVID-19 a partir de fuentes confiables y veraces en lenguaje comprensible y sencillo a través de redes sociales de la comunidad universitaria.

El objetivo del presente estudio es describir la experiencia de la comunicación en salud de la SSR evaluando sus desempeño, actividades e impacto, y sintetizar el aprendizaje obtenido, para optimizar la ejecución de futuras acciones de promoción y prevención de la salud en el área de la información y comunicación en salud hacia la comunidad universitaria y la población en general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Descriptivo y retrospectivo de la experiencia en comunicación en salud sobre COVID-19 para la comunidad universitaria durante los meses de marzo a noviembre de 2020.

Diseño de los comunicados y la población blanco: Comunicados escritos, cortos, sistemáticos y diarios, con información, datos estadísticos y noticias relevantes sobre COVID-19 dirigidas vía redes sociales a la comunidad universitaria y amigos de la Escuela de Medicina “Luis Razetti” de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

Recolección y gestión de información: El equipo humano de la SSR cumplió funciones en comunicación en salud desde el 16 de marzo de 2020 hasta el 16 de noviembre del mismo año, incluyendo en el equipo a un total de 26 personas,

distribuidas en las siguientes tareas:

1. Recolección de información para la posterior redacción del documento, donde trabajó un total de 20 personas un promedio de 0,5 hora diaria.
2. Verificación y redacción del documento del día donde trabajó un total de 6 personas un promedio de 1 hora diaria.

Tipo de información, fuentes de información y medios para la difusión de los comunicados:
El reporte fue planificado con dos secciones:

1. Nacional, en la que se colocaron las cifras diarias de casos confirmados, casos activos, casos recuperados y fallecidos; se especificaba el estado, sexo, edad y en algunos casos profesión de los casos confirmados, además de noticias de interés relacionadas con la pandemia.
2. Internacional, en la que se colocaron las cifras diarias de casos activos, casos recuperados y fallecidos de varios países, incluyendo noticias sobre personalidades importantes como presidentes, ministros, entre otros, además de avances sobre las diferentes vacunas e iniciativas para combatir la pandemia.

Las fuentes usadas dependían de la sección. A nivel nacional se escucharon las ruedas de prensa de VTV para posteriormente revisar su página web y la de la plataforma Patria, así como también, medios digitales nacionales de renombre como “Efecto Cocuyo, Runrunes, Caraoa Digital, El Diario y El Nacional”. A nivel internacional se usaron plataformas especializadas en cifras de casos como Worldometers y el mapa en tiempo real realizado por Johns Hopkins University, así como medios digitales de renombre internacional como CNN y medios nacionales de los países estipulados en el documento.

El mensaje fue difundido a través de grupos de “WhatsApp” donde se agruparon estudiantes de todas las escuelas de la UCV, así como en grupos de cada escuela y sus respectivos grupos de extensión; además de los grupos del núcleo familiar y asociación de vecinos de cada integrante del equipo de trabajo. A partir del 24 de mayo de 2020, se complementa la estrategia

inicial con videos 15 segundos en promedio, de los colaboradores en los que relatan las noticias más importantes de la jornada, estos fueron difundidos usando la plataforma del Centro de Estudiantes de la Escuela de Medicina “Luis Razetti” en la aplicación de “Instagram” (@CERazetti) en formato de “historias”, con la intención de ampliar el rango de alcance de la iniciativa.

Análisis estadístico: Se desplegaron los datos sobre hojas de cálculo (Excel) y se presentaron las estadísticas en tablas de distribución de frecuencias, con medidas de tendencia central y de dispersión (promedios y desviaciones estándar). Igualmente se presentaron imágenes de las herramientas de Comunicación usadas para facilitar la comprensión de la metodología. Análisis cualitativo de los datos no estructurados, heterogéneos, observaciones y de opiniones escritas y verbales emitidas en los foros y debates que suscitaron y se publicaron en las redes y que en algunos casos ameritaron respuestas de intercambio por parte de los investigadores. Se realizaron reuniones de grupos focales con los integrantes del equipo de manejo de los Comunicados para discutir los resultados y la experiencia, igualmente se realizaron interrogatorios a líderes de opinión de la comunidad de la Escuela de Medicina para conocer sus impresiones.

Aspectos éticos: El estudio y las comunicaciones en salud cumplieron los estándares éticos, respetando la confidencialidad y el anonimato de las opiniones y disertaciones de la comunidad educativa sobre las comunicaciones, y contó con la autorización y el respaldo de las autoridades universitarias para su distribución por las redes sociales de la Universidad Central de Venezuela, para los profesores, estudiantes y del personal administrativo y obrero.

RESULTADOS

Se presentan los resultados obtenidos de la difusión de un reporte transmitido de manera diaria, de acuerdo a dos grupos de variables sobre la valoración del desempeño y los medios de

comunicación en salud usados por el equipo SSR. A pesar de que la intención de esta iniciativa no fue crear un espacio para el debate referente a las noticias sobre COVID-19, se evidenció que hubo diferencia en cuanto a la reacción de los lectores dependiendo del tipo de noticia que se incluía en el reporte diario, desde no producir ningún comentario en el grupo al que fue enviado, hasta generar una discusión entre los miembros de este.

La cuarentena a nivel nacional durante los primeros meses desde que se declaró la pandemia en el país fue foco de noticias debido a las irregularidades en esta, además de que produjo limitaciones de viajes a nivel nacional como internacional, generando rechazo por parte de la población debido a la incertidumbre en cuanto al estado de salud de los familiares que residen en el interior del país y la poca capacidad de respuesta ante alguna eventualidad, siendo la principal razón la escasa disponibilidad de gasolina en el país durante el segundo trimestre del año 2020 (21).

Entre las noticias destacadas en el ámbito internacional que fueron difundidas, se encuentran las correspondientes al desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2, ya que estas produjeron respuestas de entusiasmo y fue solicitado el seguimiento de la misma, además las personas expresaron su esperanza de la finalización de la pandemia en que al momento de que comience la vacunación masiva. Otro ejemplo fue el resultado positivo para COVID-19 del presidente de la República Federativa de Brasil, Jair Bolsonaro, y el expresidente de Estados Unidos de América, Donald Trump (22,23), debido a la criticada manera en la los mandatarios afrontaron el incremento de casos en Brasil y Estados Unidos, en especial durante la serie de protestas de “Black Live Matters” en el país norteamericano.

Se expuso también en distintas oportunidades la situación que atravesaba el personal del sector sanitario en el país durante la pandemia gracias, a los reportes periódicos hechos por parte de la organización no gubernamental “Médicos Unidos de Venezuela” que se focalizaron en este tema, los cuales fueron difundidos a través del perfil de Twitter o Instagram de dicha organización. Este tema suscitó indignación y temor entre los lectores, sobre todo por pertenecer al sector salud, ya que llamó la atención la gran cifra de personal

del área que había fallecido en comparación con la cantidad total de fallecidos, llegando a ser un soporte para las denuncias que previamente se habían realizado sobre las deficiencias en el suministro de equipos de protección personal para el personal médico, y la poca transparencia al comunicar las cifras de contagios y fallecidos por COVID-19 en el país. Esta última evidenciada por la población al hacerse públicos los informes de la Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales relacionados con COVID-19, en los que además de ser incluida información sobre el estado del país en cuanto al diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 al momento de la publicación, se incluyó un conjunto de posibles escenarios relacionados con la evolución de la pandemia en el país, en los que se reportó en varias ocasiones que el número de contagios diarios real en Venezuela, fue mayor al presentado en los reportes oficiales (24,25).

Al evaluar el funcionamiento de esta iniciativa, para la valoración del desempeño de comunicación por SSR se analizaron dos grupos variables: las horas de trabajo invertido y el alcance de las comunicaciones logrado medido en visualizaciones. Para la primera variable se realizó una evaluación regular de las horas trabajadas por cada integrante del grupo en sus tareas designadas. Al ser sumadas durante la cantidad de días que cumplió funciones la iniciativa, se totalizaron 4 050 horas de trabajo en el grupo (Cuadro 1), que al ser divididas entre la cantidad de integrantes resultó en 156 horas de trabajo por integrante.

Para la segunda variable según los medios de comunicación usados por SSR se realizó una estrategia de evaluación por cada una de las plataformas predeterminadas para la difusión de la información de la SSR. En el caso de “WhatsApp”, se solicitó a cada integrante que elaborara un desglose de los grupos a los cuales enviaba el reporte diario, y de cuantos integrantes se componían los mismos. Con esta información se realizó el seguimiento de a qué grupos llegaba el reporte por día, que se traduce al número de personas que lo integran, obteniendo un total de 1 003 250 visualizaciones durante el periodo de tiempo en el que se llevó a cabo esta iniciativa. Por otra parte, al evaluar la plataforma de “Instagram” se empleó el medidor de visualizaciones de videos en formato “historia”, alcanzando un total de

35 040 visualizaciones en 20 días, siendo este el alcance obtenido a través de este complemento audiovisual (Cuadro 2). Sin embargo, se resalta que el máximo número de visualizaciones de los reportes vía “WhatsApp” fue 6 137 por día.

Cuadro 1

Relación entre días de actividad y horas de trabajo

Modalidad	Días	Horas de trabajo del equipo (diarias)	Horas de trabajo total de la modalidad
Mensajes vía “WhatsApp”	250	16 *	4 000
Videos vía “Instagram”	20	2,5 **	50
TOTAL	-	-	4 050

* Estas horas de trabajo fueron distribuidas entre la búsqueda, verificación de la información, redacción y evaluación con la consecuente difusión del reporte.

** Estas horas de trabajo fueron distribuidas entre la planificación, realización y edición del video, así como la posterior publicación de este en redes sociales.

Cuadro 2

Relación entre días de actividad y alcance logrado

Modalidad	Días	Alcance diario (Visualizaciones)	Alcance total de la modalidad (Visualizaciones)
Mensajes vía “WhatsApp”	250	4 028 (477,16) †	1 002 871
Videos vía “Instagram”	20	1 752 (319,32) †	36 786
TOTAL	-	-	1 039 657

† Desviación estándar.

Debido a la buena receptividad del proyecto se recibió una invitación para participar en la sesión IV de la serie de videoconferencias “Pinceladas sobre COVID-19 y la Salud Pública” organizadas por el Departamento de Medicina Preventiva y

Social y del Centro de Estudiantes de la Escuela de Medicina “Luis Razetti” acompañados por la Dirección de la Escuela, estas videoconferencias fueron transmitidas desde el 8 hasta el 27 de julio de forma virtual a través de la plataforma ZOOM los días lunes, miércoles y viernes desde las 2:00 p.m. - 4:00 p.m. La participación en este evento permitió exponer y dar a conocer el mecanismo de funcionamiento de la “Sala Situacional Razetti” y el fin de esta, lo cual amplió la receptividad de las comunicaciones periódicas. La videoconferencia fue grabada y posteriormente cargada al portal YouTube en el canal del “Centro de Estudiantes Razetti UCV” (26).

Otra consecuencia del apoyo hacia esta iniciativa fue la solicitud de los reportes de la SSR por parte de un programa de radio de la red nacional para su difusión de manera regular todos los lunes en un período comprendido entre agosto y noviembre, de 1 p.m. a 4 p.m. durante los tres primeros meses y de 4 p.m. a 6 p.m. durante el último mes. La audiencia promedio de oyentes del programa es de 5 000 personas, distribuidas de la siguiente manera: 4 000 personas en Caracas y 1 000 en el interior del país, estados Anzoátegui y Barinas. Hubo 16 transmisiones del programa en las que se llegó a promocionar y difundir la información de los reportes, por lo que se puede afirmar que además de sumar una audiencia de 80 000 oyentes al alcance de la iniciativa, se superó la barrera geográfica de Caracas.

No obstante, a partir del inicio de la circulación del boletín epidemiológico de COVID-19 en el mes de mayo emitido por el Ministerio del Poder Popular para la Salud en su página portal (27), se evidenció una disminución de las visualizaciones de las comunicaciones periódicas, sin embargo, se decidió continuar con la realización de estos reportes debido a frecuentes solicitudes y críticas positivas por parte de los receptores, por ejemplo, muchos escribieron que “facilitaba el acceso a información confiable, ya que llegaba directamente a las personas sin que tuvieran que acceder a páginas o aplicaciones especializadas en noticias”.

La experiencia culminó en noviembre puesto que la mayoría de los estudiantes que conformaron la SSR realizaban múltiples actividades extracurriculares limitando de esta forma, el tiempo dedicado a la búsqueda y verificación de

la información, así como la edición del reporte; sumado a la aparición de otros medios de comunicación oficial más confiables y periódicos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existe evidencia de que en países autocráticos donde los medios de comunicación principales son controlados por el estado y a menudo leales a los líderes opresores, la confianza hacia estos disminuye a medida que aumenta la propiedad y vinculación del gobierno sobre estos. Lo que se contrapone a sociedades democráticas donde existe mayor confianza hacia los medios de comunicación, manteniendo, aun así, un enfoque crítico hacia las grandes corporaciones de medios (28). Según el último reporte del Proyecto de Opinión Pública de América Latina en relación con la credibilidad y veracidad de la información en la región, existe la tendencia a disminuir la confianza en los medios de comunicación a lo largo del tiempo, alcanzando 51.9 % en el año 2017 (29). Este fenómeno fue observado y descrito en Venezuela de igual manera por un portal de noticias a cargo del Ministerio del Poder Popular para la Comunicación y la Información, según el cual para el mismo año reportó que 74 % de los venezolanos tiene poca o no tiene confianza en los medios de comunicación, por lo que si esto es cierto, en el año 2020 menos de un cuarto de la población de venezolana tomó como referencia las noticias transmitidas por radio y televisión nacional (30). La desconfianza hacia los medios tradicionales puede originarse por muchos factores, sin embargo, la misma suele derivar en el aumento de la confianza a otras fuentes como pueden ser las digitales (redes sociales y sitios de internet) (28), lo que a su vez puede favorecer el acceso a fuentes no confiables e información errónea, y esto al volverse una práctica masiva en la población puede traer como consecuencia que se genere el fenómeno de la infodemia (2).

Desde el inicio de la pandemia en Venezuela, la información oficial transmitida sobre la misma y la evolución de la curva epidemiológica en el país ha sido emitida por el gobierno venezolano de manera irregular con diversos cambios e informaciones diversas, en horarios diferentes y por medios de comunicación y redes sociales

múltiples, generando así confusión, poca aceptación y credibilidad por la comunidad científica y académica y por parte del público general. A esto se suma la poca transparencia y confianza en la información suministrada por altos personeros políticos y algunas instituciones oficiales sobre productos y medicamentos “panacea” que actúan para prevenir o curar la COVID-19 de los que no se ha mostrado evidencia científica publicada o se encuentran en estudio tempranos de su efectividad, por ejemplo las recomendaciones sobre la hidroxiclороquina (31), ivermectina (32), la molécula DR10 (33) y el Carvativir (“gotitas milagrosas”) (34).

Por lo antes mencionado y de sus potenciales consecuencias en la evolución de la pandemia en el país, se planificó y ejecutó la SSR para combatir la infodemia y la desinformación sobre la evolución de la pandemia, presentando una alternativa estudiantil de la Escuela de Medicina “Luis Razetti” de la Universidad Central de Venezuela, más confiable y de fácil acceso para la comunidad estudiantil y su entorno. Se recibió aprobación directa o indirecta de los grupos familiares de nuestros integrantes, el Consejo de la Escuela “Luis Razetti”, de algunas fundaciones y grupos universitarios, así como de grupos de condominios de residencias multifamiliares, y otros.

La iniciativa de comunicación en salud tuvo gran receptividad por parte de la comunidad universitaria y del público general en sus primeros seis meses, quienes expresaron su respaldo en el uso de fuentes confiables como Worldometers, el mapa de Johns Hopkins University y Reuters a nivel internacional, así como El Nacional y Runrunnes a nivel nacional, pudiendo ser esto una de las razones por las que se alcanzó un gran impacto a nivel del personal docente, del alumnado y sus familiares y/o amigos, de quienes se recibieron constantemente comentarios positivos sobre el impacto que generó la misma, por lo que se llegó a exponer la experiencia en sesiones de conferencias y programas de radio.

Es importante mencionar que en los informes de la Academia de Ciencias Físicas Matemáticas y Naturales la población encontró estudio de la evolución de la pandemia en el país ajustado a la situación actual del sistema sanitario

nacional, siendo fuentes como El Nacional medios de difusión masiva de esta información, por lo que estos documentos cumplieron con la función de promover la implementación y la adhesión a las medidas de prevención contra la COVID-19 en el país, ya que se hizo evidente las graves consecuencias de no respetar dichas recomendaciones (35). Recordando que la intención de elaborar posibles escenarios sobre el comportamiento de la COVID-19 en Venezuela, no ocurrió por primera vez posterior al diagnóstico de los primeros casos en el país, al contrario, ha sido motivo de estudio por parte de integrantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela desde el primer trimestre del año 2020 (36), en la búsqueda de una adecuada preparación del sistema sanitario para controlar el desarrollo de la pandemia en el país, tomando como referencia los aprendizajes realizados por las sociedades científicas de los países que entraron en contacto antes con la enfermedad.

El equipo de la SSR observó de manera cualitativa la aceptación e interés por parte de los lectores, a través de las opiniones y discusiones que se formaron posterior a enviar los reportes diarios, por lo que se puede afirmar que se desarrolló de manera espontánea un foro de opiniones sobre las noticias actuales de COVID-19, siendo las más controversiales, las que generaron más actividad en este espacio. Sin embargo, durante los últimos meses de la SSR se observó una disminución de visualizaciones y del impacto de esta, fenómeno que se presume fue debido a que al ser las cifras nacionales emitidas exclusivamente por el ejecutivo nacional y estas carecer de veracidad (37), provocó que los reportes experimentaran el mismo rechazo por parte de la población.

Se concluye que este proyecto de comunicación en salud tuvo un desempeño satisfactorio y fue efectivo informando. Además, como iniciativa estudiantil ha representado una experiencia muy positiva en la que resaltan valores como disciplina, tesón y compromiso, y resalta el trabajo en equipo de sus participantes y el aprendizaje empírico en la búsqueda de información confiable sobre un tema determinado a diario a escala nacional e internacional. Se añade, la difusión de información confiable y oportuna de fácil acceso lo que permitió a SSR alcanzar una gran audiencia de más de un millón de visualizaciones

y aproximadamente 80 000 oyentes, tanto en Caracas y el resto del país; por lo que se cumplió con su propósito inicial: combatir la infodemia y las noticias falsas, proveyendo información veraz, científica y de interés para la comunidad universitaria.

REFERENCIAS

1. Hines R, Dobrzynski L, Huang D, Percy J, Rose C, Rosendorf K, et al. Healthy People 2010 final review. Washington, DC. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention. 2011. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/healthy_people/hp2010/hp2010_final_review.htm
2. Organización Panamericana de la Salud. Entender la infodemia y la desinformación en la lucha contra la COVID-19. 2020. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52053>.
3. Islam M, Sarkar T, Khan S, Mostofa A, Hasan S, Kabir A, et al. COVID-19–Related Infodemic and Its Impact on Public Health: A Global Social Media Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1621-1629.
4. Organización de las Naciones Unidas. La ONU contra la desinformación sobre el COVID-19 y los ataques cibernéticos | Naciones Unidas. 2020. Disponible en: <https://www.un.org/es/coronavirus/articulos/onu-contra-desinformacion-covid-19-ataques-ciberneticos>.
5. vanderLinden S, Roozenbeek J, Compton J. Inoculating Against Fake News About COVID-19. *Front Psychol.* 2020;11. doi:10.3389/fpsyg.2020.566790
6. Organización de las Naciones Unidas. Plan Intersectorial de Prevención y Atención a la COVID19 en Venezuela. 2020. <https://venezuela.un.org/es/88968-plan-intersectorial-de-prevencion-y-atencion-la-covid19-en-venezuela>.
7. Rangel L. Negar la enfermedad, impedir la cura. 2020. <https://www.amnistia.org/ve/especiales/salida-de-emergencia/negar/#:~:text=Desde%20diciembre%20de%202016%201,transparentadas%2C%20en%20materia%20de%20salud>
8. Rísquez A, Fernández M. Análisis de la situación general de salud y la epidemia de COVID-19 en Venezuela durante el año 2020. *Gac Méd Caracas.* 2020;128(S1):23-41.
9. Paniz-Mondolfi A, Sordillo E, Márquez-Colmenarez M, Delgado-Noguera L, Rodríguez-Morales A. The arrival of SARS-CoV-2 in Venezuela. *Lancet.* 2020;395(10236):e85-e86. doi:10.1016/s0140-6736(20)31053-9
10. Roa A. Sistema de salud en Venezuela: ¿un paciente

- sin remedio?. *Cad Saude Publica*. 2018;34(3).
11. Mendoza Millán D, Omaña Ávila Ó, Restuccia D, Flora-Noda D, Maricuto A, Velásquez V, et al. COVID-19 en Venezuela: Experiencia del Hospital Universitario de Caracas. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(S1):68-73.
 12. Plataforma Patria. COVID19 en Venezuela | Blog de la Plataforma Patria. 2020. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/>
 13. Venezolana de Televisión. Coronavirus archivos | Venezolana de Televisión. 2020. Disponible en: <https://www.vtv.gob.ve/category/lucha-coronavirus/>
 14. Plataforma Patria. Suspendidos eventos públicos y aglomeraciones para proteger del Covid-19 a Venezuela | COVID-19 en Venezuela. 2020. Disponible en <https://covid19.patria.org.ve/noticia/suspendidos-eventos-publicos-y-aglomeraciones-para-protger-del-covid-19-a-venezuela/>
 15. Venezolana de Televisión. Gobierno Bolivariano confirma dos casos de Covid-19 en Venezuela y amplía medidas de prevención. 2020. Disponible en: <https://www.vtv.gob.ve/gobierno-bolivariano-confirma-dos-casos-covid-19-venezuela/>
 16. Plataforma Patria. Ascenden a 107 los casos por COVID-19 en Venezuela | COVID-19 en Venezuela. 2021. Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/noticia/ascienden-107-casos-covid-19-venezuela/>
 17. Venezolana de Televisión. Venezuela registra 249 contagios comunitarios por Covid-19 y 102 importados en las últimas 24 horas. 2020. Disponible en: <https://www.vtv.gob.ve/venezuela-registra-249-contagios-comunitarios-102-importados/>
 18. Nãñez FA. 209 días de la pandemia en Venezuela, el país registra 757 casos, de los cuales 744 son de transmisión comunitaria y 13 son casos importados. 2020. Disponible en: <https://twitter.com/luchaalmada/status/1315090235898945537?s=20>
 19. Domínguez Loeda G. Venezuela, campo abonado para las noticias falsas. 2020. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/america/sociedad/venezuela-campo-abonado-para-las-noticias-falsas/20000013-4391829>
 20. López-Calva L. Where the pandemic meets the infodemic: The challenge of misinformation in the fight against COVID-19 in LAC. 2020. Disponible en: <https://www.latinamerica.undp.org/content/rblac/en/home/presscenter/director-s-graph-for-thought/where-the-pandemic-meets-the-infodemic--challenge-of-misinform.html>
 21. Olmo G. Coronavirus: por qué Venezuela se quedó sin gasolina y qué consecuencias tiene en medio de la crisis por el covid-19. 2020. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-52145210>
 22. Givetash L. Brazil's Bolsonaro tests positive for COVID-19 after downplaying disease. 2020. Disponible en: <https://www.nbcnews.com/news/world/brazil-s-president-bolsonaro-tested-covid-19-after-downplaying-disease-n1233043>
 23. Baker P, Haberman M. Trump Tests Positive for the Coronavirus. 2020. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2020/10/02/us/politics/trump-covid.html>
 24. ACFIMAN. Estado actual de la epidemia de la COVID-19 en Venezuela y sus posibles trayectorias Informe 1. 2020. Disponible en: <https://obras.acfiman.org/wp-content/uploads/2021/03/informe-1-COVID-19.pdf>
 25. ACFIMAN. Estado actual de la epidemia de la COVID-19 en Venezuela y sus posibles trayectorias Informe 2. 2020. Disponible en: <https://acfiman.org/wp-content/uploads/2020/10/Informe-2-COVID-19-1.pdf>
 26. Vigilancia COVID-19, Centro de Estudiantes Razetti UCV; 2010 Julio 24. [Video]. Pinceladas sobre COVID-19 y la Salud Pública. Sesión IV, Youtube [Internet]. Parte I [24 min., 41 sec.]. Disponible en: <https://youtu.be/98BIciulG5Y>
 27. Ministerio Del Poder Popular Para La Salud. INICIO | Ministerio Del Poder Popular Para La Salud. (2020). Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve/>
 28. Tsfati Y, Ariely G. Individual and Contextual Correlates of Trust in Media Across 44 Countries. *Communic Res*. 2013;41(6):760-782.
 29. Cohen M, Lupu N, Zechmeister E. The political culture of democracy in the Americas, 2016/17: A comparative study of democracy and governance. LAPOP, Vanderbilt University. 2017. Disponible en: https://www.vanderbilt.edu/lapop/ab2016/AB2016-17_Comparative_Report_English_V2_FINAL_090117_W.pdf
 30. Castillo J. 74 % de los venezolanos tiene poca o ninguna confianza en medios de comunicación | YVKE Mundial. 2021. Disponible en: <http://www.radiomundial.com.ve/article/74-de-los-venezolanos-tiene-poca-o-ninguna-confianza-en-medios-de-comunicaci%C3%B3n>
 31. Singh A, Singh A, Singh R, Misra A. "Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis.". *Diabetes Metab SynDr*. 2020;14(4):589-596.
 32. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020;73(9):593-602.
 33. Academia Nacional de Medicina. CV. El nuevo medicamento anti-COVID-19, DR10, que anunció el gobierno nacional. 2020 | Academia Nacional de Medicina. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/cv-el-nuevo-medicamento-anti-covid-19-dr10-que-anuncia-el-gobierno-nacional-26-10-2020/>

34. Serna Doque S. Alto funcionario de la OPS pide al Gobierno venezolano publicar estudios de fármaco que sería eficaz contra el COVID-19. 2021. Disponible en: <https://www.aa.com.tr/es/mundo/alto-funcionario-de-la-ops-pide-al-gobierno-venezolano-publicar-estudios-de-f%C3%A1rmaco-que-ser%C3%ADa-eficaz-contra-el-covid-19/2125447>
35. Otero M. El terror y las academias. 2020. Disponible en: <https://www.elnacional.com/opinion/el-terror-y-las-academias/>
36. Risquez A, Marquez B. Proyecciones de epidemia en Venezuela por coronavirus 2019 y sus preparativos para el 5 de marzo de 2020. 2020. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_fmmed/article/view/17952
37. Agelvis B. La gestión de la pandemia y las bajas cifras de contagio en Venezuela. 2021. Disponible en: <https://www.efe.com/efe/america/sociedad/la-gestion-de-pandemia-y-las-bajas-cifras-contagio-en-venezuela/20000013-4475333>

Identification of social networks of school adolescents with antisocial and criminal behavior

Identificación de redes sociales de adolescentes escolares con comportamiento antisocial y delictivo

Francisco Javier Pedroza Cabrera^{1-2*}, Juan Salvador López Salas^{1**}

SUMMARY

Adolescence is considered a crucial stage for the identification of behavior problems since they can be carried on to later stages in the life cycle. There was a sample of 3 927 high school students to whom the Antisocial Criminal Behavior Questionnaire instruments were applied to identify Antisocial Behavior (AB) and Criminal Behavior (CB) in each student and the Interview for sociocognitive maps, to identify the social connections present in each student and school group. A prevalence of 341 women and 251 men were found in AB, while in CB there were 136 women and 30 men. The number of social connections

that each student has in their social network has an average of 6.38 friends, while students identified as being at high risk of AB and CB have 5.84 friends in the case of women and 8.05 in the case of men ($P=0.007 < 0.05$). It was found that male adolescents at high-risk AB and DC have a larger social network than women at this risk level, which can lead to the maintenance of antisocial emissions in the next stages of development.

Keywords: *Adolescents, antisocial and criminal behavior, social networks.*

RESUMEN

La adolescencia se considera una etapa crucial para la identificación de problemas de conducta dado que pueden mantenerse a etapas posteriores en el ciclo vital. Se contó con una muestra de 3 927 estudiantes de bachillerato a quienes se aplicaron los instrumentos Cuestionario de Conductas Antisociales. Delictivas para identificar la Conducta Antisocial (AB) y la conducta Delictiva (CB) en cada estudiante y la Entrevista para mapas sociocognitivos, para identificar las conexiones sociales presentes en cada alumno y grupo escolar. Se encontró una prevalencia de 341 mujeres y 251 hombres en AB, mientras que en CB se encontraron 136 mujeres y 30 hombres. La cantidad de conexiones sociales que tiene cada alumno en su red social tiene un promedio de 6,38 amigos, mientras que los alumnos identificados en alto riesgo de AB y CB tienen 5,84 amigos en el caso de las mujeres y 8,05 en el caso de los hombres ($P=0,007 < 0,05$). Se

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.5>

ORCID: 0000-0003-4280-3795*

ORCID: 0000-0001-9981-5733**

*Doctor en Psicología.

E-mail: francisco_pedroza@hotmail.com

**Maestro en Psicología.

E-mail: salvador.lopez@edu.uaa.mx

¹Dirección Estatal de Salud Mental y Adicciones del Estado de Aguascalientes.

²Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Recibido: 08 de diciembre de 2020

Aceptado: 23 de febrero de 2021

encontró que los adolescentes hombres en alto riesgo AB y CB tienen una red social de mayor tamaño que las mujeres en este nivel de riesgo, lo que puede llevar al mantenimiento de las emisiones antisociales en próximas etapas del desarrollo.

Palabras clave: *Adolescentes, conducta antisocial y delictiva, redes sociales.*

INTRODUCTION

Considering a developmental perspective, the stage of adolescence is determined as the starting point of antisocial behavior (1), because it is one of the periods of greatest sensitivity for the acquisition of problem behaviors (2,3). It is important to mention that not all adolescents who have antisocial behavior at this stage maintain it throughout their development, however, it is considered a risk factor to increase their behavior and frame it in an Antisocial Personality Disorder (4). This stage is characterized as a period of multiple changes that include rebellion in most of the behaviors experienced, being a process in which the adolescent puts authority to the test and more resistance to limits is evidenced (5).

Antisocial behavior is characterized by the emission of behaviors that do not correspond to the socially established systems of coexistence (6-8), is commonly manifested in adolescence. These undesirable behaviors can be aggravated, turning into conduct disorders, some can even be classified as a crime and therefore be punished by law (9,10). Due to this way of characterizing antisocial behavior, its conceptualization can include a wide variety of behavioral morphologies that range from disobedience and lies, theft and destruction of private property, physical and verbal aggression, school bullying, marital violence, and the use of addictive substances, both legal and illegal (11-15).

Thus, criminal conduct is within a behavioral pattern of antisocial behaviors that includes only those acts legally defined as criminal, thus having violated the law of the nation in which they live (10). Juvenile delinquency brings with it consequences that affect society in general, leaving expenses in services to prevent and benefit repeat offenders, as well as their families and,

therefore, the population groups most at risk of delinquency (16).

It has been found that in adolescent populations the incidence of antisocial behavior is 16.6 % without finding significant differences by sex (7). It is known that 30 % of a population of adolescents in school have more antisocial behaviors related to the use of high-sounding words, non-compliance, or late arrival to class, eating food in places where it is prohibited, knocking on a door, and running, fighting with someone, cheating, and littering, (10). In a study published in 2017 (17), adolescents between the ages of 12 and 17 who use illicit drugs were counted, finding 2 882 000 men and 2 855 000 women had done so at least on some occasion in their lives, while 7 900 men and 7 800 women had done it in the last month. Thus, it is also known that adolescents who engage in antisocial or criminal acts are highly influenced by their social network or are within a network in which most of the members have this type of behavior (18,19).

In Urie Bronfenbrenner's ecological model, the direct influence of context on adolescent behavior is highlighted; referring to the microsystem as that medium that is determined by the social interaction processes of adolescents with their parents, then the macrosystem where cultural aspects are developed and finally the exosystem that refers to the scenario where adolescents develop, with what is observed the great influence of the scenario on behavior in adolescents and, above all, the relevance of the various factors and contexts that are described as risk factors in this model since it includes the environments in which it operates (20).

Then, it is established that the social group in which the adolescent operates can influence the antisocial behavior that is emitted, even leading the young person to commit criminal acts due to consequences such as value and social security, group cohesion, self-worth, and self-esteem; Furthermore, it is known that the social groups of adolescents that commit antisocial or even criminal acts more frequently are those that vary between different groups or that meet only occasionally (16). According to a study carried out (10), it was found that adolescents maintain a social group of 6-7 members with whom they maintain an affective closeness, which in the case of antisocial behaviors emitted by an adolescent

could be modeled for 5 or 6 pairs at the same time.

For this research, the variables of antisocial and criminal behavior were considered, the first being defined as the emission of behaviors that do not correspond to the socially established systems of coexistence (6-8), and the second as legally defined acts as a criminal that break the law (10). Social networks are also considered a variable, defined as the set of nodes or ties that include a relationship between them in which resources are transferred to meet a mutual objective (21).

METHODS

Participants

There was a total population of 4 519 students, of which the sample was made up of 3 927 high school students, of which 2,186 were female (55.66 %) and 1741 were male (44.33 %), the mean age was 16.07 years with a standard deviation of 0.83 years.

Stage

The data was collected in the classrooms of the institution, each group in its respective classroom, also had the support of the teacher in turn for the roll call and the delivery and collection of the questionnaires was in charge of the team research.

Materials

Pencils, Rubber, Sharpener

Instruments

Antisocial-Criminal Behavior Questionnaire (22).

Interview for socio-cognitive maps, version adapted for the identification of bullying roles. Individual application interview that consists of 12 questions that allow obtaining information on social groups within the group, the preference for interaction between peers, and the emission of aggression between students in the school environment (23-25).

Process

The institution was contacted to request permission to apply the instruments in each of its campuses during class hours. A research team consisting of 4 psychology undergraduate students, 2 psychology research master's students, and 2 trained psychology teachers were in charge of applying the instruments in the classrooms, with the support of the teachers on duty. The confidentiality of the data was clarified in addition to reading the instructions aloud to the participants, who answered the instruments in an average time of 40 minutes.

RESULTS

As a first point, it is considered important to mention the data of the 592 students that were not considered in the sample, since 570 of them were not in their classroom at the time of application and 22 of them did not respond to the entire instrument. Therefore, these applications had to be canceled and not considered for the sample.

On the other hand, the Antisocial-Criminal Behavior Questionnaire allows identifying the risk in which individuals are and classifies them as Low, Medium, and High risk, so it was decided to identify those students who were at high risk, finding a total of 592 high-risk students, that is, 15.07 % of the sample, 2 047 students at medium risk (52.12 %) and 32.79 % (1 288 students) at low risk. Next, Figure 1 shows the comparative graph between sexes of the levels of risk of antisocial behavior detected in the sample.

Likewise, students who are at the High, Medium, and Low-Risk levels in criminal behavior were identified, finding a total of 3 627 students with the occurrence of criminal behavior among which there are 1 339 students at low risk (34 %), 2 122 at medium risk (54.03 %) and 166 students at high risk, which corresponds to 4.22 % of the sample, the distribution of the sexes can be seen in Figure 2.

The total number of participants from the second semester was 927 students, from the fourth semester 1 434 students and a total of 966 students from the sixth semester, of which an analysis was carried out between the 3 risk

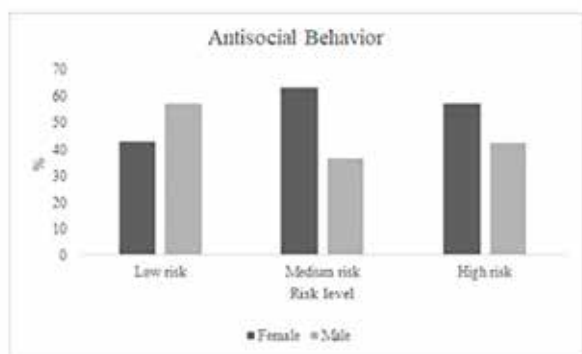


Figure 1. Levels of risk of antisocial behavior by sex identified in the sample of students.

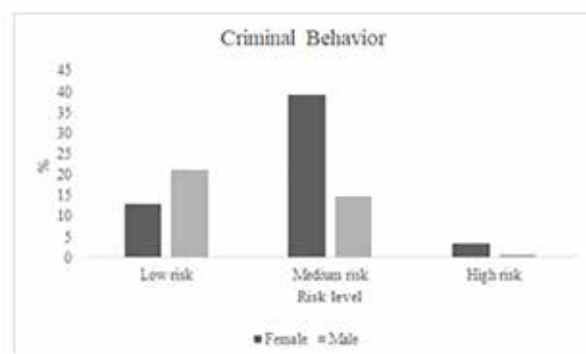


Figure 2. Levels of risk of criminal behavior by sex identified in the sample of students.

levels (Low, Medium, and High Risk) of AB and CB, Figure 3 shows the number of participants per semester identified in each combination of the risk levels found in both behaviors.

Regarding the sex of the students identified in the combinations of the risk levels, it was found that the female sex has a greater presence in the High-Risk DC, as shown in Figure 4.

To identify students who may be candidates for immediate psychological interventions, an analysis was carried out to detect the percentage

of students who are at each risk level in both behaviors by sex, the results are observed in Figure 5.

On the other hand, a multivariate analysis was performed with the independent variables sex, age, and grade, and the variables antisocial behavior and criminal behavior as a dependent: in the variables of age $P=0.742$ and grade $P=0.938$, no differences were found, while statistically significant differences were found in the sex variable $P<0.05$.

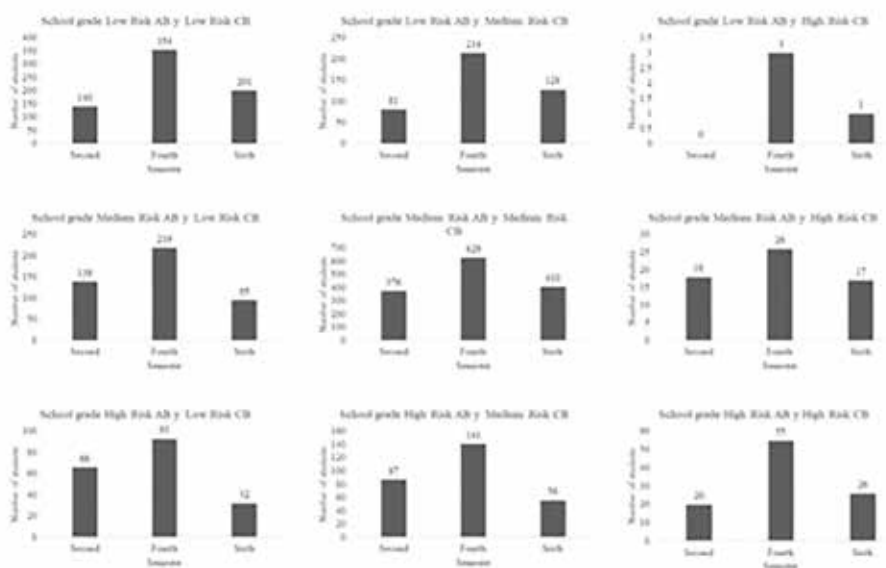


Figure 3. The number of participants per semester found in Low, Medium, and High-Risk combinations in AB and CB behaviors.

IDENTIFICATION OF SOCIAL NETWORKS OF SCHOOL ADOLESCENTS

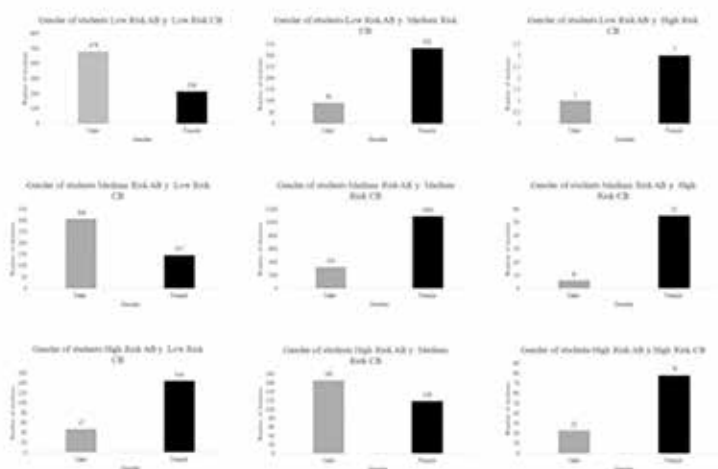


Figure 4. Distribution of the participants by sex found in the combinations Low, Medium, and High Risk in AB and CB behaviors.

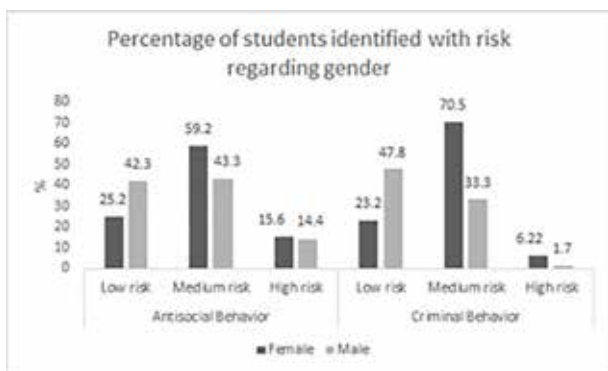


Figure 5. Percentage by sex of students identified in AB and CB.

The analyzes carried out in relation to social interaction were at first to identify the number of elements in each social network in the entire sample and later to analyze the number of members that each social network has of students identified as high risk in the combination of AB and CB, the following table shows the averages, both total and by sex of the sample and the students found to be at high risk.

Once obtained the averages found in the number of social connections that students identified as having high risk in CA and CB, the

Table 1
Average of social connections per student

	Sample	High Risk Group AB and CB
Total average	6.38	6.51
Female average	6.26	5.84
Male average	6.51	8.05

analysis of the t-test by sex was carried out, finding statistically significant differences in the social connections that students have $P= 0.007 < 0.05$.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The objective of this study was, on the one hand, to evaluate antisocial behavior and criminal behavior in high school students and, on the other hand, to identify the number of social connections that each student has in their social network within the academic group, so it should be provided special attention to the conditions of the participants for their possible generalization. The presence of students who are between the risk levels of antisocial behavior and criminal behavior depends on social situations with peers, although the bulk of the population

is between the low and medium risk levels, the students identified as high-risk demand actions intervention both group and individual.

Unlike the study (14) in which its results did not show differences related to gender, in the present study differences were found based on gender as predictors of antisocial and criminal behaviors in both areas the female sex surpassed the sex numerically male, which also contrasts with the results found in another investigation (10) in which it was found that crime was lower in females than in males at any adolescent age, while in the present study, the degree to which they belong as well as their age did not show statistically significant differences, see Figure 5.

As described by (8) and (26) in the case of the social exchanges that adolescents have with their peer group, it constitutes a risk factor for engaging in antisocial behaviors, in case of this research it is possible to identify that Male students who have a higher risk of AB and CB have a greater amount of social connections than women who are at this risk level, likewise, the results found in this research coincide with those found by another researcher (10) in the Since the number of close friends that an adolescent has varied between 6 and 7, in Table 1, it is possible to observe the averages found for the sample 6.38 so that the identification of the social network of the participants located in the risk levels also sheds light on the way to clarify the social dynamics in the emission of antisocial and criminal behaviors in adolescence.

One of the areas of opportunity in this study is to identify not only the number of social connections that high-risk adolescents have on social networks but also to identify each member of the network and carry out a detailed analysis on the members according to sex and level of risk found in AB and CB.

Acknowledgment

We are grateful to the Autonomous University of Aguascalientes for the financing and facilities provided to carry out this research project.

REFERENCES

1. Arce R, Seijo D, Fariña F, Mohamed-Mohand L. Comportamiento antisocial en menores: Riesgo social y trayectoria natural de desarrollo. *Rev Mex Psicol.* 2010;27(2):127-142.
2. Eddy JM, Reid JB, Curry V. *The Etiology of Youth Antisocial Behavior, Delinquency, and Violence and a Public Health Approach to Prevention.* 2002.
3. Espada JP, Méndez X, Griffin K, Botvin GJ. Adolescencia: consumo de alcohol y otras drogas. *Papeles del psicólogo.* 2003;84(9):17.
4. Herrera D, Córdova HM. Comportamiento antisocial durante la adolescencia: teoría, investigación y programas de prevención. *Rev Psicol.* 2005;23(2):202-247.
5. Gaete V. Desarrollo psicosocial del adolescente. *Revista Chilena Pediatr.* 2015;86(6):436-443.
6. Pedroza F, Cervantes A, Aguilera S, Martínez K. Modificación de las interacciones sociales de adolescentes en riesgo de conducta antisocial con sus padres. En: Pedroza C FJ (Presidencia), *Adolescentes con y sin riesgo de conducta antisocial en interacción con pares: Resultados preliminares.* Simposio llevado a cabo en el XXII Congreso Mexicano de Análisis de la Conducta. Guanajuato, Gto. 2012.
7. Garaigordobil M. Conducta antisocial en adolescentes y jóvenes: prevalencia en el País Vasco y diferencias en función de variables socio-demográficas. *Acción Psicol.* 2016;13(2):57-68.
8. Pedroza F, Cervantes A, Aguilera S, Martínez K. Behavior Patterns of Antisocial Teenagers Interacting with Parents and Peers: A Longitudinal Study. *Frontiers Psychol.* 2017;8:757.
9. Sanabria AM, Uribe A. Factores psicosociales de riesgo asociados a conductas problemáticas en jóvenes infractores y no infractores. *Diversitas.* 2010;6(2):257-274.
10. Uribe AF, Sanabria AM, Orcasita L, Castellanos J. Conducta antisocial y delictiva en adolescentes y jóvenes colombianos. *Informes Psicol.* 2016;16(2):103-119.
11. Berkowitz L. Aversively stimulated aggression: Some parallels and differences in research with animals and humans. *Am Psychol.* 1983;38(11):1135.
12. Kazdin AE. Treatment of antisocial behavior in children: Current status and future directions. *Psychol Bull.* 1987;102(2):187.
13. Loeber R, Hay D. Key issues in the development of aggression and violence from childhood to early adulthood. *Annual Rev Psychol.* 1997;48(1):371-410.
14. Garaigordobil M. Conducta antisocial durante la adolescencia: Correlatos socio emocionales, predictores y diferencias de género. *Psicol Conduct.*

IDENTIFICATION OF SOCIAL NETWORKS OF SCHOOL ADOLESCENTS

- 2005;13(2):197-215.
15. Martínez Iglesias AI. Factores de riesgo de la conducta antisocial en menores en situación de exclusión social (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid. 2016).
 16. Salazar-Estrada JG, Torres-López TM, Reynaldos-Quinteros C, Figueroa-Villaseñor N. S, Araiza-González A. Factores asociados a la delincuencia en adolescentes de Guadalajara, Jalisco. *Papeles de Población*. 2011;17(68):103-126.
 17. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD. 2017.
 18. Rodríguez JA. Un análisis de la relación entre grupo de amigos, edad y conducta antisocial: delimitando diferencias de género. *Archivos De Criminología, Seguridad Privada y Criminalística*. 2015;14:26-45.
 19. Papalia D, Wendkos S, Duskin R. Conducta antisocial y delincuencia juvenil. *Desarrollo Humano*, México: McGraw-Hill; 2015:413-419.
 20. Schmitt RE, Dos Santos BS. Modelo ecológico del abandono estudiantil en la educación superior: una propuesta metodológica orientada a la construcción de una tesis. In *Congresos CLABES*. 2013.
 21. Ramos NA, Sánchez MPM, Sánchez MDC, García ABS, Sánchez EQ, López RMG. La red social del adolescente: la influencia de la amistad en el desarrollo de hábitos obesogénicos. *Enfermería Global*. 2015;14(2):249-275.
 22. Seisedos CN, Sánchez P. Cuestionario de conductas antisociales-delictivas A-D. México: *El Manual Moderno*; 2001.
 23. Aguilera SJ. Evaluación de las implicaciones de la red social en el involucramiento en bullying. [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Aguascalientes]. 2014. <http://hdl.handle.net/11317/1163>
 24. Santoyo VC, Colmenares VL, Losada L JL. Redes sociales: Modalidades, funcionalidad y continuidad en una disciplina de síntesis. Estabilidad y cambio de patrones de comportamiento en escenarios naturales: un estudio longitudinal en Coyoacán. 2007:81-112.
 25. Gest SD, Farmer TW, Cairns BD, Xie H. Identifying children's peer social networks in school classrooms: Links between peer reports and observed interactions. *Social Develop*. 2003;12(4):513-529.
 26. Snyder J, Schrepferman L, Bullard L, McEachern A, Patterson G. Covert antisocial behavior, peer deviancy training, parenting processes, and sex differences in the development of antisocial behavior during childhood. *Develop Psychopathol*. 2012;24(3):1117-1138.

Maternal mortality by sepsis. Avoidable tragedy Maternity “Concepción Palacios”. 1939-2019

Mortalidad materna por sepsis. Tragedia evitable Maternidad “Concepción Palacios”. 1939-2019

Carlos Cabrera^{1*}, Jeiv Gómez^{2**}, Pedro Faneite^{3***}, Ofelia Uzcátegui^{3****}, Rafael Domínguez^{4*****}

SUMMARY

The purpose of this research is to know the frequency of sepsis deaths in administrative periods of health in the country, indicate associated factors, calculate the maternal mortality rate (MMR), analyze their historical evolution in the Maternity “Concepción Palacios” and formulate preventive strategies. A descriptive, retrospective, and analytical study were carried out, a type of documentary research, under a mixed paradigm. The population and sample consisted of all pregnant women who died in pregnancy, childbirth, or postpartum, from the founding of Maternity in 1939 until the end of 2019. The results report that there were 2,710 maternal deaths (MM), of which 1,844 were directly caused, with 1,691,779 live newborns (RNV),

showing a global maternal death reason (MMR) of 160.18 x 100 000 RNV, there were 935 MM per sepsis with MMR from global sepsis of 55.27 x 100 000 RNV, she has had a gradual decline associated with advances in diagnosis and treatment, although limited by the social aspects related to MM. It is concluded that among the strategies to decrease MM by sepsis are sexual and reproductive health education, training, and training of health personnel in fetal-maternal medicine and critical obstetrics, analysis by theoretical premises that allow to identify the social aspects of MM by sepsis and the health reality related to its management and implement preventive public policies.

Keywords: Sepsis, maternal mortality, Maternity “Concepción Palacios”.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.6>

ORCID: 2-3133-5183*
ORCID: 3-4833-5160**
ORCID: 3-1924-7663***
ORCID: 2-3239-1400****
ORCID: 2-2895-8021*****

¹MD. PhD. Ms.Sc in Bioethics, specialist in obstetrics and gynecology. Director of the specialization program in

Recibido: 13 de enero 2021
Aceptado: 15 de febrero 2021

Maternal Fetal Medicine. Maternity “Concepción Palacios”. Central University of Venezuela.

²Specialist in obstetrics and gynecology, maternal-fetal medicine. Maternal Fetal Medicine Program. Maternity “Concepción Palacios”. Central University of Venezuela.

³MD. PhD. Obstetrics and gynecology specialist. Individual by number of the National Academy of Medicine of Venezuela.

⁴Specialist in Internal Medicine, Intensive Care Unit. Maternity “Concepción Palacios”, Caracas, Venezuela.

Correspondence address for the authors:
Dr. Carlos Cabrera. E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

RESUMEN

Esta investigación tiene como objeto conocer la frecuencia de las muertes por sepsis en lapsos administrativos de salud del país, indicar factores asociados, calcular la razón de mortalidad materna (RMM), con la finalidad de analizar su evolución histórica en la Maternidad “Concepción Palacios” y formular estrategias preventivas. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico, tipo investigación documental, bajo paradigma mixto. La población y la muestra estuvo constituida por todas las gestantes que fallecieron en el embarazo, parto o puerperio, desde la fundación de la Maternidad en 1939 hasta el final de 2019. Los resultados reportan que hubo 2 710 muertes maternas (MM), de las cuales 1 844 fueron por causas directas, con 1 691 779 recién nacidos vivos (RNV), mostrando una razón de muerte materna (RMM) global de 160,18 x 100 000 RNV, hubo 935 MM por sepsis con RMM por sepsis global de 55,27 x 100 000 RNV, ella ha tenido un descenso paulatino asociado a avances en diagnóstico y tratamiento, aunque limitado por los aspectos sociales relacionados con la MM. Se concluye que entre las estrategias para disminuir la MM por sepsis están la educación en salud sexual y reproductiva, la formación y entrenamiento de personal de salud en medicina materno fetal y obstetricia crítica, el análisis por premisas teóricas que permitan identificar los aspectos sociales de la MM por sepsis y la realidad sanitaria relacionada con su manejo e implementar políticas públicas preventivas.

Palabras clave: Sepsis, mortalidad materna, maternidad “Concepción Palacios”.

INTRODUCTION

Maternal sepsis is one of the three first global causes of maternal morbidity and mortality, in the United States of America, there are complications reported up to 10 by 10 000 live births (1,2). In the last decade, an approximate 10 % increase of severe maternal sepsis and deaths related to sepsis has been described (1,2). Maternal mortality (MM) by sepsis is associated with 50 % of the cases with chronic morbidity, including renal disease, hepatic disease, and congestive heart failure. The Group of Work for Sepsis Definitions (*Sepsis Definitions Task Force*) has published the SEPSIS-3 consensus with the updated definitions of sepsis and septic shock (3). Sepsis is defined as a potentially lethal organic disorder caused by

a host's deregulated response to the infection (3). Such a definition implies severity, the need for an early diagnosis, and appropriate timely treatment. The septic shock is defined as a subcategory of sepsis in which the circulatory and the cellular metabolism alterations are profound enough to considerably increase the mortality, with three proposed criteria to define the appearance of septic shock: hypotension sustained requirement of vasopressor agents to maintain mean blood pressure (PAM) ≥ 65 mmHg and a serum lactate level over 2 mmol/L (3,4).

The SOFA score (*Sequential Organ Failure Assessment*) was proposed, including several conducts, laboratory, and clinical criteria. The qSOFA (*quick SOFA*) has also been proposed as useful to consider a possible infection in patients to whom a previous diagnosis has not been made, do not require laboratory tests, can be performed rapidly, and can be used for the screening of the patients in which a sepsis possibility arises (3,4). All these consensual efforts are intended to counteract the delays in the proper obstetric care, as well as the escalation of such attention, that has been found strongly related to MM by sepsis (1-4).

When analyzing the medical, social causes and public policies related to the MM from a historical perspective, it can be observed that de Venezuelan State has shown concern when performing multiple meetings, declaration of principles, and even proposing goals that have not been reached, or the figures are too far from the agreed objectives to solve this problem that infringes the women rights to have maternity in proper health conditions, as well physically as emotionally, and that generates safety and welfare for her and the newborn (5). Furthermore, the analysis of the MM with theoretical premises transcending the positivist paradigm for a constructivist one, born from the hermeneutical comprehension of the historical study of medical causes, such as sepsis, has been previously proposed by Cabrera (6), as a derivation of the work of Karolinski et al. (7), which performed the proposal of a model to address the MM, established in seven fields: Prioritization and knowledge of the problem that is referred to its definition, causes and consequences, to the contextual characterization that implies the territoriality, the social and political context. The

methodological range implies the triangulation of quantitative and qualitative information for results analysis. Knowledge management implies gathering information from the problem for making decisions and then to perform the formulation of policies that can be articulated with the investigation. The innovation generates new tools for addressing new problems and lastly, its implementation (7).

Therefore, starting from the proposal of Cabrera (7), the analysis of the historical evolution of the MM with theoretical premises allows the planning of public policies strategies before the need for prevention, diagnosis, and early management of the extreme maternal morbidity (MME by its acronym in Spanish) for this cause, this requires the timely and appropriate training of healthcare staff in the areas of obstetric and fetal-maternal medicine. This reflection needs to be considered in a moment in which the third level care centers have difficulties properly manage the causes of MME and MM, as it happens in the Maternity “Concepción Palacios” (MCP by its acronym in Spanish). Cabrera et al. (8), determined that the RMM in the MCP in 2018 was 191.59 by 100 000 live newborns (RNV by its acronym in Spanish), the highest reported in the literature in the history of this healthcare center.

In 2015 the Rate of MM (RMM) was 239 by 100 000 live newborns (RNV) in developing countries, while in developed countries it was 12 by 100 000; the highest estimated risk of MM through life is 1 in 4 900 in developed countries compared to 1 in 54 in low-income countries (9,10).

This study was performed to know the frequency of maternal death by sepsis in the country’s health administrative lapses, indicate associated factors, calculate de maternal mortality (RMM) rate, analyze its historical evolution in the Maternity “Concepción Palacios” and formulate preventive strategies.

MATERIALS AND METHODS

This is a descriptive, retrospective, and analytical study of documental research type, framed in the mixed paradigm (quantitative and qualitative). The population and the sample

were constituted by all the pregnant women who died during pregnancy, labor or postpartum, during the 1939 – 2019 period, al maternal death by sepsis-related with pregnancy, labor, and postpartum who died within the mentioned period were included, without the exclusion of any of them. The instrument used for gathering the data was the file, which is considered as an information storage unit under a format or scheme, which can be a database or a file amongst others. The documents of the historical repertory of the Government of the Capital District and the nation were reviewed and registered to compare the historical events with the maternal deaths, understanding as administrative lapses in the different presidential periods. Likewise, a secondary source established at the national level for the sentinel surveillance of maternal and infant mortality that was implemented by the “Ministerio del Poder Popular Popular para la Salud” [*Venezuelan Health Ministry*] in 2006 was used.

This source of information is available in the Epidemiologic Unit of the MCP. Therefore, for gathering the relevant data for the investigation, those documents with related information with the variables of the research study were revised, using them in their available medical files and the maternal mortality surveillance systems (SIVIGILA) (11). For the performance of this research, the SIVIGILA MMI and SIVIGILA MM2 files were requested in writing before the Epidemiologic Unit of the MCP maintaining confidentiality, respecting the rights of the data included in the file of epidemiologic surveillance of maternal death. All the quantitative information was registered in an annualized fashion, in a database using the program Excel version 2016 for Windows; it was resumed in statistical tables of distribution of absolute and relative frequencies and the maternal mortality rate. The qualitative information was registered in files (12-14).

The frequencies and percentages of the nominal variables were calculated, also the RMM was estimated as the ratio of maternal death by 100 000 RNV; the direct maternal mortality (MMOD) was as well calculated as the ratio of the number of deaths by causes related to pregnancy, labor or postpartum by 100 000 RNV, and finally, the Rate of Maternal Death by sepsis as the ratio of maternal death by sepsis by 100 000 RNV.

MATERNAL MORTALITY BY SEPSIS

RESULTS

From the foundation of the MCP by President José Eleazar López Contreras on 17 December 1938 until December 2019, there were 2 716 maternal deaths, from which 1850 were MMOD, with 1 697 375 live newborns, for a global RMM of 160.01 x 100 000 RNV, with a global MMOD Rate of 108.99 x 100 000 RNV. It was registered 935 MM by sepsis with a global RMM by sepsis of 55.27 x 100 000 RNV. In Table 1 the RMM, RMMOD y RMM by sepsis Rates are presented in relation to the health administrative lapses of the country in the period 1936-2019.

Table 1
Maternal Mortality Rate -Maternity “Concepción Palacios”. Administrative Lapse 1936-2019

INITIAL	FINAL	RMM (x 100000RNV)	RMMOD (x 100000 RNV)	RMM by sepsis (x 100000 RNV)
17-12-1935	05-05-1941	684,80	601,51	259,12
05-05-1941	18-10-1945	549,88	421,28	172,95
10-10-1945	17-02-1948	286,90	255,72	87,32
17-02-1948	24-11-1948	357,57	249,21	54,18
24-11-1948	13-11-1950	323,60	246,32	33,81
27-11-1950	02-12-1952	195,55	167,62	38,43
19-04-1953	23-01-1958	149,26	115,75	39,60
23-01-1958	14-11-1958	172,34	131,52	54,42
14-11-1958	13-02-1959	-----	-----	-----
13-02-1959	13-03-1964	123,32	93,85	42,71
13-03-1964	11-03-1969	121,42	82,32	33,44
11-03-1969	11-03-1974	147,48	112,26	46,66
12-03-1974	12-03-1979	161,75	128,52	87,78
12-03-1979	02-02-1984	198,78	153,11	84,65
02-02-1984	02-02-1989	150,94	113,00	54,08
02-02-1989	21-05-1993	172,42	135,41	71,11
21-05-1993	05-06-1993	-----	-----	-----
05-06-1993	02-02-1994	164,65	132,98	88,66
02-02-1994	02-02-1999	101,13	81,35	41,77
02-02-1999	30-07-2001	81,33	64,51	47,68
30-07-2001	11-04-2002	172,90	146,03	40,88
11-04-2002	13-04-2002	-----	-----	-----
13-04-2002	14-04-2002	-----	-----	-----
14-04-2002	04-02-2007	172,90	146,03	40,88
04-02-2007	05-03-2013	91,30	63,20	14,04
09-01-2013	2018	137,12	87,44	27,82
05-03-2013	2019	218,25	107,56	107,56
19-04-2013	2019	107,56	107,56	107,56

In Figure 1 it is observed the RMM of the country and that of the MCP, with a big difference between the national data and the maternity data, assessed until 2016 because the national official data is known only up to 2016.

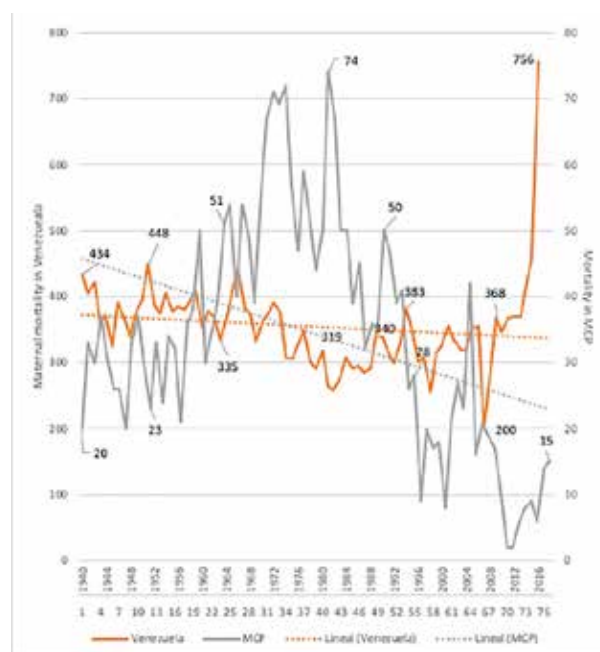


Figure 1. Maternal Mortality Venezuela and Maternity “Concepción Palacios”. 1939 – 2016.

Following, four figures related to MM in the MCP from 1939 to 2019 are presented. In the first one the behavior of RMM as a health indicator can be visualized, and in the second one, the maternal death rate caused by direct effects of pregnancy (Figures 2 and 3).

In the following two figures the maternal mortality rate caused by sepsis is presented. In Figure 4 the decreasing behavior since the founding of the MCP until the beginning of the decade of 1950, and then the asymptotic behavior by the end of the decade of 1990 and a stabilization in clear decrease at the beginning of the XXI century.

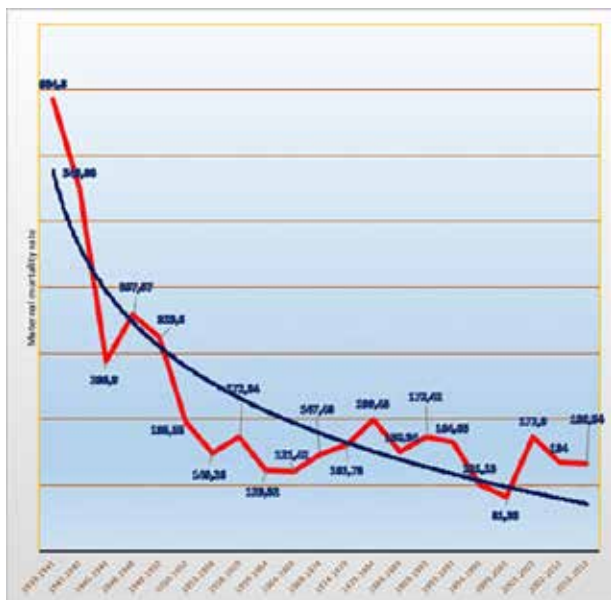


Figure 2. Maternal mortality rate Maternity “Concepción Palacios”. Administrative lapse 1939-2019.

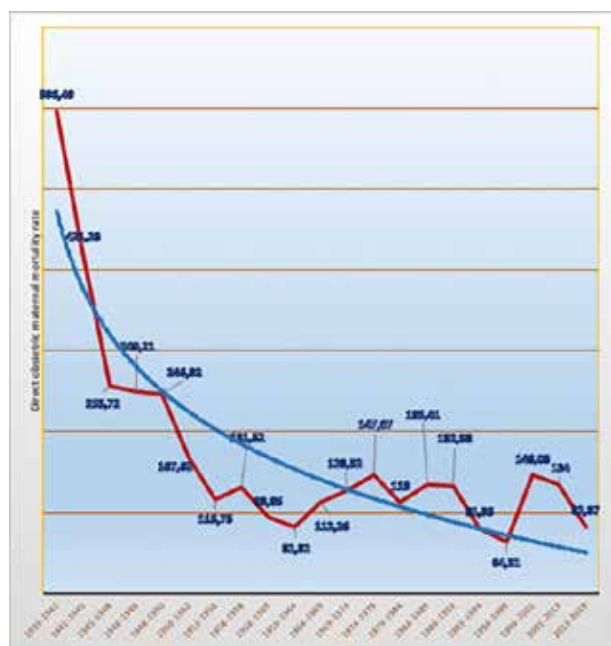


Figure 3. Direct obstetric maternal mortality rate Maternity “Concepción Palacios”. Administrative lapse 1939-2019.

In Figure 5 the number of maternal deaths by sepsis occurred since the founding of the MCP until 2019 are shown, the highest absolute

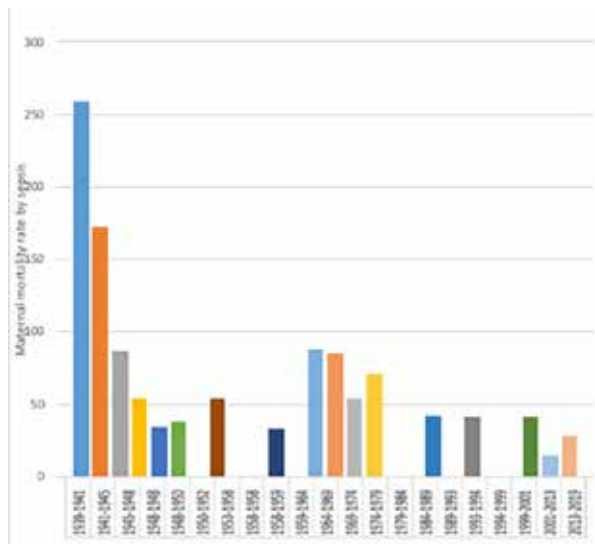


Figure 4. Maternal mortality rate by sepsis by administrative lapse Maternity “Concepción Palacios” 1939 - 2019.

frequency is observed in the decade of 70’s and 80’s, years that were also those with the biggest assistance for obstetric events, with international recognition in the year 1973 in which there were 47 851 RNV and 106 maternal deaths by sepsis.

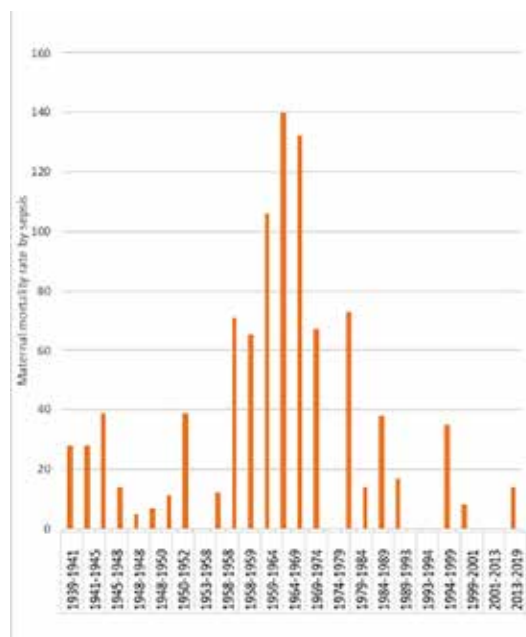


Figure 5. Maternal mortality rate by sepsis Maternity “Concepción Palacios”. Administrative lapses 1939–2019.

MATERNAL MORTALITY BY SEPSIS

Now we assess the maternal deaths in the different health administrative periods. For the transition period before the founding of the MCP, there are important aspects to consider, there were no quality medical records and most of the obstetric care was performed at home by "midwives", during the Lopez Contreras presidential period the MCP was opened and an institutionalized mixed obstetric care is established and the Healthcare and Social Assistance Ministry "Ministerio de Sanidad y Asistencia Social" is created, and official appropriate records begin to be obtained with pertinent and timely epidemiologic information. In this administrative lapse, the following data were presented: 74 MM with 10 806 RNV and an RMM of 684.80. 28 deaths by sepsis occurred, for an RMM by sepsis of 259.12 x 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 37.84 %.

During the lapse from 05-05-1941 to 18-10-1948, 124 MM with 22 550 RNV and an RMM of 549.88 were presented. There were 39 deaths by sepsis, for an RMM by sepsis of 172.95 x 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 41.05 %. Until this period the only antibiotic used in pregnant women was sulfa. Although penicillin existed, there was fear of using it in pregnancy. The emphasis was on the antiseptics for diminishing sepsis.

In the administrative lapse from 10-10-1945 to 17-02-1948, there were 46 MM with 16 033 RNV and an RMM of 286.90. 14 deaths by sepsis occurred, with an RMM by sepsis of 87.32 x 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 34.15 %.

The first period of popular election, with duration of nine months from 17-02-1948 to 24-11-1948, in the MCP 33 MM occurred with 9 229 RNV and an RMM of 357.57. There were 5 deaths by sepsis, for an RMM by sepsis of 54.18 x 100 000 RNV, occupying the third position for MMOD with 21.73 %.

In the lapse from 24-11-1948 to 13-11-1950, there were 67 MM with 20 704 RNV and an RMM of 323.60. 7 deaths by sepsis are presented for an RMM by sepsis of 33.81 x 100 000 RNV, occupying the third position for MMOD with 13.73 %. It is inferred that one of the fundamental elements for the decrease of MM by sepsis is the

institutionalization of labor, in that period the maternity, with respect for the idiosyncrasy of the population, had an at-home obstetric service, that lasted up to the end of this presidential period. In this period is incorporated the use of penicillin and this is the medical event that causes the decrease of the MM even more.

During the administrative lapse from 27-11-1950 to 02-12-1952, 56 MM are presented with 28 636 RNV and an RMM of 195.55. There were 11 deaths by sepsis, for an RMM by sepsis of 38.43 x 100 000 RNV, occupying the third position for MMOD with 22.92 %.

In the administration from 11-19-04-1953 to 23-01-1958, 147 MM occurred with 98 482 RNV and an RMM of 149.26. 39 deaths by sepsis were presented, for an RMM by sepsis of 39.60 x 100 000 RNV, occupying the second position for MMOD with 34.21 %. One of the important medical events is the use of broad-spectrum antibiotics, the medical resource that accomplishes the decrease of MM by sepsis.

Once the dictatorship starts a brief lapse from 23-01-1958 to 14-11-1958, 38 MM are presented with 22 050 RNV and an RMM of 172.34. There were 12 deaths by sepsis for an RMM by sepsis of 54.42 x 100 000 RNV, occupying the second position for MMOD with 41.38 %.

Between 13-02-1959 and 13-03-1964, there were 205 MM with 166 221 RNV and an RMM of 123.32. There were 71 deaths by sepsis, for an RMM x sepsis of 42.71 by 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 45.51 %.

During the period from 13-03-1964 to 13-03-1969, 236 MM were presented with 194 360 RNV and an RMM of 121.42. There were 65 deaths by sepsis, for an RMM x sepsis of 33.44 by 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 40.63 %.

In the period 11-03-1969 to 11-03-1974, where the opposition party assumes the government, 335 MM were presented with 227 135 RNV and an RMM of 147.48. 106 deaths by sepsis occurred, for an RMM x sepsis of 46.66 x 100 000 RNV, occupying the first position for MMOD with 41.57 %. It is in this period where the biggest quantity of births occurs in the history of the

MCP that was at that moment of national and international reference.

Continuing with the democratic alternation starts the period from 12-03-1974 to 12-03-1979 where 258 MM were presented with 159 496 RNV and an RMM of 161.75. 140 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 87.78 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 68.29 %.

In the new administrative lapse from 12-03-1979 to 02-02-1984 296 MM were registered with 148 905 RNV and an RMM of 198.78. 132 deaths by sepsis occurred for an RMM by sepsis of 84.65 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 57.89 %.

During the period from 02-02-1984 to 02-02-1989, 187 MM were presented with 123 887 RNV and an RMM of 150.94. 67 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 54.08 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 47.86 %.

In the lapse from 02-02-1989 to 21-05-1993, 177 MM occurred with 102 651 RNV and an RMM of 17.42. 73 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 71.11 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 52, 52 %.

During the period from 21-05-1993 to 02-02-1994, 26 MM were presented with 15 791 RNV and an RMM of 164.65. 14 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 88, 66 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 66.67 %.

In the administrative period from 02-02-1994 to 02-02-1999, 92 MM occurred with 90 964 RNV and an RMM of 101.13. Of those, there were 38 deaths by sepsis for an RMM by sepsis of 41.77 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 51.35 %. The decrease in MM can be attributed to the decision of converting the MCP in Autonomous Service as a Public Policy of decentralization and on its institutional policy, there was the goal of decreasing the MM. An important event from the medical point of view that also influenced the end of the period was the development of misoprostol that provoked an enormous decrease in MM because of the practice of abortions under unsafe conditions.

During the first lapse of the "V Republic", (02-02-1999 to 30-07-2001), 29 MM were presented with 35 653 RNV and an RMM of 81.33. There were 17 deaths by sepsis for an RMM by sepsis of 47, 68 x 100 000 RNV, occupying the first position of MMOD with 73.91 %.

In the second period from 30-07-2001 to 11-04-2002, 148 MM were presented with 85 597 RNV and an RMM of 172.90. 35 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 40.88 x 100 000 RNV, occupying the second position of MMOD with 28 %.

In the periods from 11-04-2002 to 05-03-2013, 52 MM were presented with 56 954 RNV and an RMM of 91.30. There were 8 deaths by sepsis for an RMM by sepsis of 14.04 x 100 000 RNV, occupying the third position of MMOD with 22.22 %.

During the lapse from 09-01-2013 to 11-04-2019, 69 MM were presented with 50 320 RNV and an RMM of 137.12. 14 deaths by sepsis were presented for an RMM by sepsis of 27.82 x 100 000 RNV, occupying the second position of MMOD with 31.82 %.

From 2019 until the moment of performing this study there is a political event not previously seen, with no registry of national medical information and there are two forms of government, one of fact and an interim one, in this period there has been 59 MM, barely 5 578 RNV, for an RMM of 107,56.

DISCUSSION

According to the Objectives of the Millennium (ODM, 2000-2015), Venezuela should have reduced the RMM from 53.10 to 13.3 x 100 000 RNV and reduce the infant mortality from 25.80 to 8.78 deaths by 1 000 registered RNV (15,16). Unfortunately, this reduction instead of being achieved, the RMM was increased in comparison with the figures of the period from 02-02-1994 to 02-02-1999 with those reported during the period from 02-02-1999 to 31-12-2018. The sepsis occupies in the MCP the second position as MMOD cause after hypertensive disorders of pregnancy (THE) (5,6,8), being the first global cause of MM in the 1936-2018 period assessed

in this study, even though THE occupies the first position of MMOD in the periods as from 1999.

During the XX century, the MM by sepsis in the MCP only occupied the first position in the period's from 17-02-1948 to 14-11-1958. Therefore, it is appropriate to highlight that one of the causal factors of those deaths was the abortion under unsafe conditions, considering that such procedure generates the infectious process that triggers maternal death. It is to notice that in the first half of the XX century the only antibiotic that was used was sulfa, as the antibiotic therapy resources were scarce and the effectiveness to fight the infection accurately had a low probability (17). On the other hand, it is indispensable to mention that also in this period, a great number of pregnant women were attended by midwives that had scarce knowledge about obstetric attention as they performed it in an empiric mode (5,6).

That is why the home attention for pregnant women was implemented by qualified physicians as a measure to identify complications in pregnant women and transport them into the health center in a rapid manner, as time is crucial to stop the infectious process and to preserve the life of the woman, considering the delays in obtaining timely diagnosis and treatment as decisive factors in the dramatic outcome of the MM, as time is crucial to stop or decrease an infectious process that can trigger the death of the pregnant woman (5,6,18).

Even though the commercialization of penicillin and other antibiotics from the second half of the XX century markedly improved the therapeutic arsenal for the health professionals in the obstetric area, the high figures of the septic cases until the government of Betancourt Bello were related to infectious processes in surgical wounds and the high prevalence of unsafe abortions, with the important role of the use of soapy washes and the use of plants as parsley, without taking into consideration untold by patients events or those not registered in the clinical files.

The sub-registry of those events in a society that disapprove the pregnancy of single women and the religious stigma, makes these data not completely reliable regarding the morbidity and mortality by this cause. However, it is important to indicate that the use of antibiotics in that

period managed to slightly decrease the deaths of pregnant women with infectious processes, being one of the most important turning points in the mortality by infectious processes in the XX century. The antibiotics constitute the cornerstone in the treatment of infectious diseases that have caused great suffering and deaths to humanity for centuries, in addition to fluid therapy, the use of vasopressors, and the removal or draining of the specific focus if applies (1-6).

Sánchez, Aurrecoechea, and Torres (17) establish common factors that with no doubt explain the influence of maternal life loss and the little success obtained from the sepsis treatment. Amongst those constraints, we found in the first place, "Sanitary helplessness" regarding the mothers whom homes were difficult to visit to warrant the obstetric surveillance in Infant Maternal Centers and were transferred to the MCP from the interior of the country.

In the second place, there is the "sanitary lack of culture" explained by the great lack of attendance of the pregnant woman to the prenatal visit. The author expresses that 71.15 % of the patients who died did not attend prenatal control, or if they did, it was on very few occasions. In third place, there is the "social helplessness" regarding the lack of marital unions that implied economic incapacity, difficulties for attending medical visits, or even have a hospitalization. Fourth, there is the "Influence of the empiric midwife", the help of another woman was requested to accompany the labor without proper medical assistance.

In fifth place, they refer to the "condition of the patients at the admission" as a high percentage of the patients that were referred had severe complications. According to its rules, the MCP received all pregnant women, regardless of where they came from and of the admission condition; so many patients were admitted in very bad conditions by MME, which has an incidence over the RMM by sepsis.

The political, economic, and social deterioration of the country-influenced the high RMM by sepsis in the MCP (national reference center) from the final of the first period of 1974-1979 that decreased the quality of life of the population and, in this case, that of the pregnant women that belonged to the most vulnerable population, with

scarce economic resources to satisfy their main need such as quality alimentation, education, medicaments, and medical care.

Koch (19) refers that education is fundamental in the reduction of MM and maintains that the public health policies intended to improve the education of the woman and promote the wanted, planned, and safe pregnancy achieve the reduction of the MM without the paradox of the legalization of the induced abortion. The reduction of illiteracy in the pregnant woman, along with the promotion of safe pregnancies that include early prenatal control, professional care at labor, and high-risk obstetric care, are key factors to decrease the MM by sepsis, for it is intrinsically linked to the social aspects.

The global RMM in the MCP for the period (2013-2018), was 137.12 x 100 000 RNV, with RMM by sepsis of 27.82 x 100 000 RNV, the second lowest in the history of the center. It is also worth recalling that the MM by sepsis in the MCP occupies the second position for MMOD with 31.82 %, while in the United States of America it represents only 10 % of the MMOD with a global RMM of 23.8 x 100 000 RNV (20, 21). If we compare the data with those of Colombia, the study of Velasquez et al. (22) reported an RMM by sepsis of 6.21 x 100 000 RNV.

Cabrera (6), proposed six theoretical premises for the analysis of the MM which is pertinent for the analysis of the MM by sepsis contextualizing with the results obtained during this study:

1. The maternal death term is the best definition than maternal mortality for the tragedy of a pregnant woman expecting a happy event that concludes with her death is the syndrome of failure; fails a family on its structure, fails the education as many of them die because of the lack of information in sexual and reproductive health, fails the society for being petty in accepting and making the decisions regarding abortions in unsafe conditions and complications related to infectious processes that derive in MME by sepsis, fails the performance of the physician whom has not defined and perform political incidences to improve the pregnant, in labor and post-partum women care conditions who suffer life-threatening infectious processes.
2. Proper family planning significantly impacts maternal death. Without doubt, along with the appropriate sexual and reproductive education and the proper access to the diversity of birth control methods, we shall decrease the maternal death of adolescents and those of the mothers that consider completed their progeny, that regrettably resort to abortions under unsafe conditions as a method for familiar planning, several times giving up their lives or having important mental and physical health lesions, because of sepsis following the abortion under unsafe conditions, without pretending to be in favor of the abortion.
3. No woman shall die for not knowing that she is in a risk situation. Theorizing the first delay of Thadeus modified by Maine (18,22), it is explained that the time that takes the pregnant woman is taking notice that she has something that is not right and puts her life at risk influences maternal death. Education, along with early and appropriate prenatal control is an important element for this delay, a well – informed patient during her sexual and reproductive education, and carefully oriented in her prenatal control, should very well know her risks of suffering infectious processes during her pregnancy
4. The pregnant woman should be next to health centers with obstetric care and have the possibility of transport before any risk event, for the proper care. Another of the factors that influence maternal death is poverty, and along with it, far away or highly dangerous homes due to the violence, where the pregnant woman has the dilemma of risking her life when going out before a society that does not control the overflowing crime or the risk of waiting for morning hours when a safe transport can be

found.

It is undeniable the social inequity regarding the possibility of transportation to the third level of attention care centers as the MCP, losing valuable time for the diagnosis and proper treatment of sepsis and septic shock, which makes the extended second delay of Thadeus and Maine (18), as very few pregnant women have warranted the possibility of going to a near and appropriate health center safely. This is a direct determinant of morbi – mortality in an entity as sepsis where it has been shown that the mortality is directly related to a delay in attention, as well as the proper escalation in the required quality of attention (1-4,23).

5. The emergency obstetric assistance of the pregnant woman shall be performed on time. Once the pregnant woman is in a suspected risk situation of MM by sepsis and the procedure demands a diagnostic that must be verified and a timely treatment received must be received, there is the risk that the site is not able to provide the proper care due to reasons from the lack of supplies to the absence of trained staff that can provide the right attention, not taking into account the back and forth “ruleteo” or multiple references that imbricate with the second delay, that implies the visit to the proper site where there also exists all the conditions to be attended.

In relation to the current increased RMM by sepsis, it is important to notice that previously there were hundreds of physicians wishing to be trained in this specialty there were hundreds of physicians aiming to be trained in the specialty that after the appropriate selection could study and perform it “the best ones”, nowadays to perform the postgraduate studies, there is an assignation and not selection process as few physicians apply, and therefore not precisely the best prepared are those in charge of the pregnant women health in the MCP.

This, in an environment in which even with the timely and appropriate diagnosis of sepsis and septic shock, up to 73 % of the pregnant women with sepsis do not receive the required broad-spectrum antibiotic therapy scheme, makes necessary the proper training and education of the health staff in fetal-maternal medicine and critic obstetrics according to the current clinical

guidelines based in the evidence to improve prognosis, decreasing the RMM by sepsis when improving the quality of the medical intervention of the septic pregnant women (1-4, 24).

The deficit in the education in the critical obstetric area might contribute to the maintaining of unacceptable figures of MM by sepsis in the MCP, despite the creation of the Fetal Maternal Medicine Specialty (5,6). Amongst the modifiable factors with proper education of the staff are the delays when identifying the syndrome, when starting the therapy with antibiotics, assuming the management in levels with low-resolution capacity, inadequate treatment of septic shock, and lack of modification of therapeutic behavior before the deterioration of the patients (22,24).

6. It is indispensable to issue public politics of sexual and reproductive health properly and effectively. There is a big delay in the State public policies to decrease the MM, and specifically, in the MM by sepsis, for what Cabrera (6) proposed as the fifth delay, in addition to the classic model of three delays of Thadeus and Maine (18), as well as the fourth delay proposed by Karolinski et al. (7), a curve that decreases with the creation and opening of the MCP when there were public policies that contributed to the reduction of the figures of MM by sepsis that was maintained through the years in numerically acceptable values with an asymptotic behavior. The epistemological and axiological makes us aware that we have even signed agreements and declaration that have not been taken into account for defining concrete actions to enforce them Faneite (25), when analyzing the MM, recommends guidelines of care services activities that, in correspondence with the analysis by theoretical premises of Cabrera (6) are beneficial for changing the current figures of RMM by sepsis, acknowledging that most of the MM are avoidable with viable and economic interventions. Among those activities there are:

1. Organization of institutionalized by the State perinatal care service programs, with attack strategies against sepsis, the second cause of MM in the MCP.
2. To establish perinatal care service programs prioritized by risk level, with an emphasis at

the primary level, which would increase the coverage and improve the systems of reference between the levels of care service in patients with sepsis and septic shock, with proper supplies by complexity levels.

3. To improve the functioning and supplies of the risk pregnant visits at the hospital, with the proper supplies, surveillance, and stimulation of the service that provide, with priority for the patients suffering the detected local MME pathologies as sepsis.
4. To routinely establish the identification of a prediction system for risk pregnancies, in an early manner.
5. The multidisciplinary integration of the health professionals in the attention of the septic pregnant women.
6. To equip the hospital labor rooms and at the primary level with the instrumental, sutures, antiseptics, oxytocic, antibiotics, solutions, etc., and strengthen the critical obstetric units of the hospitals.
7. To demand routinely the autopsy studies for the cases of MM by sepsis.
8. To reaffirm the surveillance committees for MM.
9. To improve the hospital registry and statistic systems, according to the national and international terms and recommendations.

Faneite et al. (26), propose the need of elevating the quality of the medical performance in patients with MME for pathologies of MMOD as sepsis, far from the cloud of distrust and safety that currently covers it, along with the disappearance of supplies, medical material, and medicaments, that afflicts the sanitary system. Furthermore, even though sepsis is much less frequent as a cause of MME concerning THE and hemorrhages as evidenced by the findings of Amato et al. (27), representing less than 10 % of the total, the MM by sepsis is highly preventable and treatable, improving the quality of the attention by complexity levels with the timely and proper diagnosis and treatment, and modifying the social determinant factors of the MM, as reflected by the data of the MM in the Bolivarian region of Latin America of the

Faneite (28) study.

The investigation of the MME by sepsis performing a relation of the prenatal hospitalizations, its evolution, morbi – mortality predictors, and risk factors is an investigation guideline that provides academic – professor and care service support improving the perinatal results, as postulated by Faneite et al. (29), increasing the efficiency and efficacy in the emergency obstetric care by sepsis and septic shock, changing the lack of sanitary response that leads the lack of compliance of ODM (16), as part of the constructivist rationale of Faneite regarding the strategies to be followed (30,31).

The evolution of the RMM by sepsis in the last 15 years in the MCP can differ in comparison with other third level centers as the Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”, in Puerto Cabello, country model center, regarding the evaluation of the MM, was the calculated RMM by sepsis was 16.69 x 100 000 RNV, similar figures to those found in the current investigation for the same described period in the Faneite and Rivas report for the 2005-2009 period (32). The RMM by sepsis in that center was 8.64 x 100 000 RNV in the 2001-2004 period, calculated from the data registered by Faneite and García (33), far below the data in the MCP. The RMM by sepsis in that center was 15.42 x 100 000 RNV in the 1992-2000 period, calculated from the data registered by Faneite and Starnieri (34), figures that are far below those observed at the MCP in the same period.

In a retrospective investigation of the trends in a similar time interval 1969-2004 to that of the current study, Faneite (35), informed 115 maternal deaths with 126 669 RNV, and a global RMM of 99.2 x 100 000 RNV with an average of 48.2 x 100 000 RNV in the last 10 years reviewed. When performing the comparison of the obtained results it is evident, as a historical national reference center, despite the grave current limitations of infrastructure, staff, and supplies, the attention of a high number of users, in addition to the previous discussion, is a somehow mitigating factor of the tabulated alarming figure of RMM by sepsis in the last decade.

CONCLUSIONS

The MM by sepsis in the MCP, as national reference center, has historically been the first global cause of MMOD, even though during the XXI century it has gone to a second level before THE, although with a highly elevated RMM by sepsis in relation with the Objectives of the Millennium and the comparison with what is observed in the emergency obstetric care services of national attention third level centers, constitute a failure that must be treated as a pending debt of the State with the society that needs an urgent reparation.

Among the keys to decreasing the MM by sepsis are the education and training of the health staff of fetal-maternal medicine and critic obstetric, following the clinical guidelines based on evidence that could counteract the delays in the identification of the syndrome, starting antibiotic treatment, assuming the management in levels with low-resolution capacity, escalation of attention, inadequate treatment of septic shock and lack of modification of therapeutic behaviors before the deterioration of the patients. The proper provision of the required infrastructure and supplies of the MCP for the treatment of patients with sepsis and septic shock is urgent.

The analysis by theoretical premises that allow the identification of social aspects of the MM by sepsis and the sanitary reality related to its management, and implementation of preventive public policies intended for decreasing the high RMM by sepsis, constitute an approach that goes beyond the conventional models that have addressed the problem of the delay for the access to the needed quality attention, modifying the social determinants and the quality of sanitary care by complexity levels that have an incidence on the morbi – mortality by sepsis, in association with poverty and social inequity. Family planning in addition to public policies in sexual and reproductive health in timely and proper management can support the education and the prevention in pregnant women at risk of MME and MM by sepsis.

The integration of the analysis by theoretical premises with care service guidelines that improve the operation and the multidisciplinary incorporation to the perinatal care service

programs in the attention of the septic pregnant woman by complexity levels, including intensive care in critic obstetric, has a positive impact over the identification and proper care of the sepsis and shock septic cases, as well as the posterior review by the MM committees. The research and utilization of health statistics in the MME by sepsis performing a relation of antenatal hospitalization, its evolution, morbi – mortality predictor, and risk factors, provide an academic – professor support to the sanitary – care service action improving the perinatal results, in regard the national and international terms and recommendations.

RECOMMENDATIONS

Perform investigations in MME by sepsis in the MCP and other national attention third level centers in the emergency obstetric cares that support the academic – professor in the sanitary – care service action, in addition to the State public policies in sexual and reproductive health regarding sepsis and septic shock.

Incorporate the analysis by theoretical premises with care service guidelines in the programs of perinatal care service of MME and MM main causes, as well as in the protocols of prenatal care and emergency obstetric care, monitoring the impact of such actions over the perinatal health indicators, concerning the national and international terms and recommendations.

To train physicians in the fetal-maternal medicine area and critical obstetrics, to prevent and control the MM by sepsis in the proper manner.

DISCLOSURE

The authors deny the existence of conflicts of interest at the moment of performing this study.

REFERENCES

1. Cingolani P. Sepsis durante el embarazo y el puerperio. FASGO [Internet]; 2020 [consultado 08 de diciembre de 2020]. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/images/Sepsis_durante_el_Embarazo_ESP.pdf.

2. Plante L, Pacheco L, Louis J; Society for Maternal Fetal Medicine. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. AJOG [Internet]; Ene 2019 [consultado 08 de diciembre de 2020]. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(19\)30246-7/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(19)30246-7/fulltext).
3. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:801-810.
4. Neira-Sanchez ER, Málaga G. Sepsis-3 y las nuevas definiciones, ¿es tiempo de abandonar SIRS? Acta Med Peru. 2016;33(3):217-222.
5. Cabrera C, Uzcategui O. Muerte materna: causas médicas, sociales y políticas públicas. Tiempo y Espacio. 2020;38(74):273-323.
6. Cabrera C. Muerte materna: Aspectos médicos, sociales y políticas públicas [Tesis Doctoral]. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2019.
7. Karolinski A, Mercer R, Micone P, Ocampo C, Salgado P, Szulik D, et al. Modelo para abordar integralmente la mortalidad materna y la morbilidad materna grave. Rev Panam Salud Pública. 2015;37(4/5):351-359.
8. Cabrera C, Testa M, Gómez J, Galiffa D, Salas G. Evolución actual de la mortalidad materna. Rev Latin Perinat. 2019;22(3):174-179.
9. WHO Press. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 to 2015. Lancet. 2016;387(10017):462-474.
10. Organización Mundial de la Salud. Mortalidad materna. Centro de prensa [Internet]. 2018 [citado 03 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/iris/?locale=es>.
11. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de normas de vigilancia epidemiológica de muerte materna, Infantil y 1-4 años de edad (SIS-05, SIVIGILA 2008), Caracas; 2008.
12. Shumway RH, Stoffer DS. Time series analysis and its applications: With R examples. Cham, Switzerland: Springer; 2017.
13. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Boletín Epidemiológico Semanal (Semana 52). Caracas: MSDS; 2016.
14. República Bolivariana de Venezuela. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Anuario de Mortalidad del año 2003. Caracas: MSDS; 2005.
15. Organización Panamericana de la Salud. 51. Consejo Directivo. Plan de acción para acelerar la reducción de la mortalidad materna y la morbilidad materna extrema. Washington, D.C.: OPS [Internet]; 2011 [citado 20 Ene 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/clap/index.php?option=com_content&view=article&id=162:plan-accion-reduccion-de-la-mortalidad-materna&Itemid=354&lang=en.
16. Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. Los Objetivos de Desarrollo del Milenio en Argentina: evolución y desafíos pendientes. Informe técnico. Buenos Aires: PNUD; 2014.
17. Sánchez M, Aurrecochea J, Torres J. Mortalidad materna en la Maternidad "Concepción Palacios". Rev Obstet Ginecol Venez. 1955;15:21-25.
18. Thadeus S, Maine D. Too far to walk: Maternal mortality in context. Soc Sci Med. 1994;38:1091-1110.
19. Koch E. La Educación fundamental en la redacción de la mortalidad materna. Universidad de Chile. Prensa de la Facultad; 2010.
20. Saade G. Sepsis materna. En: Foley M, Strong T, Garite T, editores. Cuidados intensivos en obstetricia. 3ª edición. Caracas: Editorial Amolca; 2011. p.111-116.
21. Organización Panamericana de la Salud. Informe de país: Estados Unidos de América. Washington, D.C.: OPS [Internet]; 2020 [consultado 12 de diciembre de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/salud-en-las-americas-2017/?page_t_es=informes%20de%20pais/estados-unidos-de-america&lang=es.
22. Velásquez J, Vélez G, Gómez J, Escobar S, Garay H, Zuleta J. Estudio de mortalidad materna por sepsis materna en Antioquia, Colombia, entre los años 2004-2014: una mirada al desafío de la identificación y el tratamiento oportunos. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2017;68(3):228-238.
23. Maine D, Akalin M, Ward V, Kamara A. Diseño y evaluación de programas para la Mortalidad materna. Centro para la población y salud familiar Facultad de Salud Pública Universidad de Columbia; 1997. p.1-71.
24. Bauer ME, Lorenz RP, Bauer ST, Rao K, Anderson FW. Maternal deaths due to sepsis in the state of Michigan, 1999e2006. ObstetGynecol. 2015;126:747-752.
25. Faneite P. Mortalidad materna: evento trágico. Gac Méd Caracas. 2010;118(1):11-24.
26. Faneite P, Rojas L, Briceño G. Mortalidad materna. Análisis. SALUS. 2006;10(1):42-50.
27. Amato R, Faneite P, Rivera C, Faneite J. Morbilidad materna extrema. Caracterización. Rev Obstet Ginecol Venez. 2011;71:112-117.
28. Faneite P. Mortalidad materna en la región bolivariana de Latinoamérica: área crítica. Rev Obstet Ginecol Venez. 2008;68:18-24.
29. Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J. Morbilidad materna: hospitalización anteparto. Rev Obstet Ginecol Venez. 2012;72:83-88.
30. Faneite P. Mortalidad materna. ¿Meta del milenio alcanzable? Gac Méd Caracas. 2012;120:273-281.

MATERNAL MORTALITY BY SEPSIS

31. Faneite P. Mortalidad materna: evento en desarrollo. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2007;67:1-3.
32. Faneite P, Rivas M. Mortalidad materna: tragedia prevenible. ¿Hemos avanzado? *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2010;70(1):24-30.
33. Faneite P, García F. Mortalidad materna. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”. 2001-2004. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2005;65(3):123-129.
34. Faneite P, Starnieri M. Mortalidad Materna directa. Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”. 1992-2000. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:89-94.
35. Faneite P. Mortalidad materna y perinatal. Tendencias 1969-2004. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66(2):75-79.

Procedimientos neuroquirúrgicos en parálisis cerebral. Estudio en 475 infantes, 1988-2018

Neurosurgical procedures in cerebral palsy. A study in 475 children,
1988-2018

Jesús Manuel Rodríguez R*

RESUMEN

Diversas patologías de manejo neuroquirúrgico pueden estar presentes entre niños y jóvenes con parálisis cerebral, lo cual puede interferir con las medidas terapéuticas físicas apropiadas, farmacológicas posibles o planes educativos adecuados a su problemática. Esta investigación tuvo como objetivo evidenciar, en infantes con parálisis cerebral, la presencia de diversas alteraciones susceptibles de ser tratadas mediante procedimientos propios de Neurocirugía, número y tipo de operaciones realizadas y causas por las cuales no se intervinieron los restantes. Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y no probabilístico. Se revisaron 475 expedientes clínicos de institución pública especializada, el Centro de

Parálisis Cerebral de Caracas, en cuyos diagnósticos se presentaron ambas entidades, entre los años 1988 y 2018; con 63 diferentes diagnósticos neuroquirúrgicos y 42,74 % no intervenidos debidos mayormente a criterios no asistenciales.

Palabras clave: Parálisis cerebral, neurocirugía.

SUMMARY

Various neurosurgical pathologies may be present among children and young people with cerebral palsy, which may interfere with appropriate physical, pharmacological therapeutic measures, or educational plans appropriate to their problem. The purpose of this investigation was to show, in infants with cerebral palsy, the presence of various alterations that can be treated by proper Neurosurgery procedures, number, and type of operations carried out and causes for which the rest were not intervened. Retrospective, cross-sectional, descriptive, and non-probabilistic study. 475 clinical records of a specialized public institution, the Center for Cerebral Palsy of Caracas, were reviewed, in whose diagnoses both entities were presented, between the years 1988 and 2018; with 63 different neurosurgical diagnoses and 42.74 % not operated, mainly due to non-healthcare criteria.

Keywords: Cerebral palsy, neurosurgery.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.7>

ORCID: 00000001694590TX

*Médico neurocirujano, Posdoctorado en Ciencias Sociales.
Prof. Asociado de Neuroanatomía y Director de Escuela de Medicina “José María Vargas”, Universidad Central de Venezuela. Numerario XV de Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina, Miembro Invitado de Academia Nacional de Medicina.
E-mail: drjmnrodriguezr@yahoo.es

Recibido: 22 de enero 2021

Aceptado: 21 de febrero 2021

INTRODUCCIÓN

Las secuelas que se expresan como impedimentos físicos motores estáticos en la niñez son más frecuentes en sociedades en donde las deficientes condiciones de vida no permiten medidas de prevención suficientes, de tratamiento adecuado una vez ocurridas las alteraciones desencadenantes y/o de rehabilitación una vez presentes tales discapacidades. La parálisis cerebral (PC) constituye el mayor aporte de casuística de ellos, afectando negativamente el crecimiento, desarrollo y educación de los niños y jóvenes afectados, aun cuando no sean secuelas progresivas como ocurre con las enfermedades neuromusculares y relacionadas (1,2).

Lo teleológico en la atención multidisciplinaria de estos pacientes consiste en contribuir a disminuir posible deterioro por falta de movilidad y desarrollar sus potencialidades biopsicosociales mediante estimulación temprana y luego programas formales buscando la mayor independencia posible y facilitar recibir educación como corresponde a la niñez, con docencia que pueden ser del tipo regular o del tipo especial, según el grado de afectación intelectual interferente más que la propia valetudinaria condición física presente (3).

En principio, hasta ahora los procedimientos quirúrgicos no curan la PC, van dirigidos a facilitar la rehabilitación por lo cual son frecuentemente susceptibles de tales procedimientos tanto el área músculo esquelética (huesos y articulaciones, tendones, músculos) como la nerviosa (nervios periféricos, médula espinal, encéfalo) (4,5); aunque patologías asociadas de otras partes del cuerpo también pueden ser de tratamiento cruento (malformaciones de todo tipo, alteraciones gastroenterales, oculares, óticas, genitourinarias, etc.) (6).

Escasa es la literatura médica que ha estudiado la existencia de patologías que, presentes en niños y jóvenes con PC, ameriten cirugía neurológica por ser interferentes en su rehabilitación o por mermar de manera negativa otras funciones del afectado. La presente investigación tuvo como finalidad, en una población numerosa de infantes con diagnóstico de PC: evidenciar las diversas alteraciones susceptibles de ser tratadas mediante procedimientos propios de Neurocirugía, los tipos

de operaciones realizadas y causas por las cuales no se intervinieron los restantes a pesar de tener criterio quirúrgico.

METODOLOGÍA

Es un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y no probabilístico. Para ello, se practicó revisión de 475 historias clínicas de pacientes con PC y patologías neuroquirúrgicas asociadas, que fueron diagnosticados y tratados en institución pública, el Centro de Parálisis de Caracas, entre los años 1988 y 2018; también se examinaron sus estudios paraclínicos y se obtuvo información en las instituciones de salud en donde se operaron.

RESULTADOS

Se compilaron 2 174 expedientes clínicos elaborados entre los años 1988-2018 en los cuales se diagnosticó PC a niños y jóvenes, se incluyeron en la investigación 475 que presentaron, además, patologías neuroquirúrgicas, es decir 21,84 % del total estudiado. Se encontraron 63 distintos tipos de patologías con criterio neuroquirúrgico.

Total de pacientes operados por Neurocirugía: 272 (57,26% de los 475 incluidos), discriminados en sesenta distintas entidades nosológicas, agrupadas según sean malformaciones cráneocerebrales (Cuadro 1), malformaciones espinales (Cuadro 2), vasculopatías (Cuadro 3), hidrocefalias (Cuadro 4), disfunciones valvulares (Cuadro 5), infecciones cráneocerebrales focales no valvulares (Cuadro 6), trauma craneal (Cuadro 7) y complicaciones tardías postraumáticas (Cuadro 8).

Total de pacientes no operados: 203 (42,74 %), discriminados en tres distintas entidades nosológicas: espasticidad refractaria (97 casos) epilepsia refractaria (87) e hidrocefalia oculta (19) (Cuadro 9).

En resumen, se operaron poco más de la mitad de los infantes con criterio para recibir procedimientos cruentos, diseminados entre 63 diferentes diagnósticos neuroquirúrgicos.

Cuadro 1

Malformaciones cráneocerebrales en parálisis cerebral

Tipo de malformación	Número de casos	Especificidades
Craniosinostosis	9	3 plagiocefalias, 3 oxicefalias y 3 Crouzon.
Encefalocele	4	2 tipo I y 2 tipo II.
Craneofaringioma	3	
Impresión basilar	3	
Porencefalia	8	2 temporal izquierda, 2 temporal derecha, 1 témporoparietal derecha, 1 témporoparietal izquierda, 1 frontal derecha y 1 frontal izquierda.
Quiste aracnoideo	12	Todo temporal izquierdo anterior.
Dandy Walker	10	
Arnold Chiari	14	12 tipo I y 2 tipo II.

Fuente: Serie propia del presente trabajo

Cuadro 2

Malformaciones espinales en parálisis cerebral

Tipo de malformación	Número de casos y especificidades
Klippel Feil	3
Escoliosis dorsal	10
Escoliosis progresiva total	2
Hipercifosis dorsal	8
Hiperlordosis lumbar	
Acuñaamiento de cuerpos vertebrales dorsales	2
Seno dermal	15 lumbares y 1 dorsal.
Mielomeningocele	1 dorsal y 5 lumbares.
Siringomielia	6 cervicales, 4 cérvicodorsales, 3 cérvicobulbares
Diastematomelia	3 dorsales.

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 3

Vasculopatías en parálisis cerebral

Tipo de vasculopatía cerebral	Número de casos
Malformación arteriovenosa temporal derecha	2
Aneurisma de arteria comunicante posterior izquierda	2
Moya Moya	2
Hemorragias intracerebrales espontáneas no especificadas	2

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 4

Hidrocefalias en parálisis cerebral

Tipo de hidrocefalia	Número de casos
Congénita	14
Postmeningítica	18
Posthemorrágica	4
Por tumor pineal	2
Por obstrucción acueductal por plexos coroideos	3

Fuente: Serie propia del presente trabajo

PROCEDIMIENTOS NEUROQUIRÚRGICOS EN PARÁLISIS CEREBRAL

Cuadro 5

Disfunciones valvulares ventrículo-peritoneales en parálisis cerebral

Causa de disfunción valvular	Número de casos
Obstrucción proximal	10
Obstrucción distal	9
Ventriculitis	2
Desprendimiento	1
Migración a piel	1
Pseudoquistes peritoneal	1
Infección cutánea craneal yuxtavalvular	1

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 6

Infecciones cráneocerebrales focales no valvulares en parálisis cerebral

Tipo de infección craneal	Número de casos
Empiema Frontoparietal derecho	3
Absceso temporal izquierdo	3
Osteomielitis mastoidea	3
Miasis mastoideo-ótica (recidivó cinco veces)	1

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 7

Trauma craneal quirúrgico en parálisis cerebral

Tipo de trauma craneal quirúrgico	Número de casos
Contusión cerebral severa	5
Hundimiento craneal	4
Herida por arma de fuego penetrante	4
Hematoma epidural	3
Hematoma subdural	5
Hematoma intracerebral	2
Higroma	10

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 8

Complicaciones tardías postraumáticas craneales en parálisis cerebral

Tipo de complicación postraumática	Número de casos
Fracturas crecedoras	2
Fístulas frontobasales de líquido cefalorraquídeo	2

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

Cuadro 9

Patologías neuroquirúrgicas no operadas en pacientes con parálisis cerebral

Procedimiento y Patología	Número de casos
Bomba de infusión con Baclofén o rizotomía por espasticidad severa	97
Ablación o neuroestimulador por epilepsia refractaria	87
Derivación ventrículooperitoneal por hidrocefalia oculta	19

Fuente: Serie propia del presente trabajo.

DISCUSIÓN

Tanto una famosa filmación de 1984 en la cual una maestra trataba a una niña con PC severa (“Una prueba de amor”), como la laureada cinco años después en donde el tema protagónico fue la vida de un paciente con tal secuela motriz (“Mi pié izquierdo”), son muestra del interés de la sociedad contemporánea por las discapacidades motrices no progresivas de la infancia, con una significativa presencia en una población general de 2,1 niños por cada mil nacidos vivos (7).

Cada vez se utilizan con mayor frecuencia procedimientos neuroquirúrgicos para tratar, en infantes con PC, malformaciones y/o deformidades encefálicas, cráneofaciales o espinales, epilepsias refractarias y espasticidad; esta última evolucionó de solo rehabilitación y fármacos ingeridos, a uso adicional de lesiones neurales periféricas (rizotomías, dreztomías

y neurotomías), colocación de bombas de infusión intratecal con Baclofen, infiltraciones en extremidades con el mismo producto, implantes de neuroestimuladores espinales, procedimientos estereotáxicos de núcleos basales o retorno a las antiguas —aunque mejoradas— neurotomía periférica y rizotomía dorsal selectiva medular, muy en boga en los años noventa.

En 2 174 pacientes con PC, 1 630 tenían espasticidad (74,9 %), 97 en forma muy severa (5,9 % de esos 1 630), por ende, candidatos a rizotomía o a serles implantadas bombas de infusión con Baclofen; pero 92 de ellos tenían desnutrición muy evidente (90,6 %) y ninguno de los 97 con alguna posibilidad de financiamiento de los insumos necesarios (8,9). Paliativamente, y con efecto durante algunos meses, podían recibir para espasticidad severa, infiltraciones con el mismo producto (10). Otras formas de tratamiento como lo es la estimulación cerebral profunda no fueron consideradas (11,12).

En cuanto a epilepsia refractaria, se conceptualiza como pacientes óptimamente tratados, con mono o politerapia y sin buenos resultados, o con efectos secundarios intolerables, aunque se controlen las crisis, manteniendo una o más crisis por mes (en EE.UU es >5/año), o si hay impacto muy adverso en su ocupación. Se evalúan luego de 5 vidas medias de uso medicamentoso para decidir falla farmacológica. Aunque la cirugía para epilepsia es conocida desde mediados del siglo XX, a inicios de los noventa se vio renovada por la colocación de neuroestimuladores vagales y por ablación de focos epileptógenos mejor definidos: amígdalohipocampectomía, callosotomía y transección subpial son las técnicas más comunes (13,14).

De los 2 174 infantes con PC, 1 485 padecían de epilepsia (68,31%), entre ellos había 87 (5,88 % de los 1 485) refractarios candidatos a cirugía; la mayoría (78 de esos 87) con bajo peso (89,65 %), 50 con reflujo gastroesofágico y todos con cognición severamente afectada (100 %). Ninguno con posibilidades de financiamiento de insumos en hospital público aun recuperando el peso.

En el caso de la hidrocefalia oculta, es una entidad descrita por Albright en el año 2005, y que consiste en niños con PC y ventrículomegalia sin hipertensión endocraneal y con presión de LCR

elevada, medida por punción lumbar (15). De los 2 174 niños antes citados, 19 tenían hidrocefalia oculta (0,87 %), y entre ellos, 15 con muy bajo peso (84,2 % de los 19 diagnosticados) y 4 con cognición muy deficiente (21 % de tales 19). Hubo dificultades en criterios entre tratantes e imposibilidad —por costo— en obtener la derivación ventrículo-peritoneal planteada.

Todas estas situaciones de índole social, en las cuales es evidente que las instituciones públicas de salud no tuvieron capacidad de respuesta ante el nivel de pobreza de las familias de los afectados, son frecuentes en los países de América al sur del Río Bravo, dado que la mayoría provienen de hogares con gran estrechez económica y la presencia de uno de estos niños, que habitualmente son totalmente dependientes, solo agrava el estado de pobreza de su familia (16).

CONCLUSIONES

En PC, la episteme biológica ha variado a lo largo de las últimas décadas, debido al reciente interés por las alteraciones que ahora la neurociencia, como las demás, se nutre de investigaciones de ciencias básicas para poder comprender el fenómeno con mayor amplitud que la sola mención de antecedentes hipóxicos, isquémicos o infecciosos de los afectados, y de ciencias aplicadas como las quirúrgicas, que tratan de minimizar de manera más o menos rápida, limitaciones físicas presentes.

En esta extensa serie, es significativa la cantidad de pacientes y tipo de diagnósticos neuroquirúrgicos en pacientes con PC: 475 lo primero, y 63 lo postrero. Ninguno de los 97 espásticos con criterio para colocar bombas con Baclofen u otros procedimientos invasivos fue operado, tampoco los 19 con hidrocefalia oculta ni los 87 con epilepsia refractaria. La causa común: imposibilidad por parte de familias empobrecidas, de adquirir los insumos necesarios para intervención quirúrgica. Se efectuaron solo 272 operaciones (57,26 % de las posibles) en 475 pacientes (21,84 % de los 2 174 estudiados) a pesar de tener c/u criterio suficiente.

En algunas ocasiones, la negativa de solución operatoria fue reforzada por discusión no concluyente acerca de la pertinencia de cirugía

para espasticidad severa en niños o de la indicación quirúrgica para epilepsia refractaria en ellos, también de la existencia de hidrocefalia oculta. Adicionalmente, se dio varias situaciones en donde los médicos tratantes solicitaban insistentemente medidas cruentas en casos que por sus condiciones generales no era prudente intervenirlos o que su nivel cognoscitivo no lo justificaba. Sin embargo, lo que en todos los pacientes decantó la balanza hacia la omisión, fue la imposibilidad de adquirir materiales por su elevado costo, aunado a las deficiencias de institucionales públicas en su dotación para efectuar estos procedimientos.

Consideraciones finales

Lo ontológico del presente trabajo, entendido como la búsqueda de una realidad, acto o esencias materiales y la relación entre sus componentes, se obtuvo mediante la elaboración del registro estadístico propuesto y la información social conexas. En esta voluminosa serie se muestra gran cantidad y variedad de actividades propias de la especialidad Neurocirugía que no están siendo suficientemente atendidas en Venezuela cuando el infante tiene PC. Las Políticas Públicas en Salud deben prever mantener la operatividad integral de sus centros asistenciales para los sectores desfavorecidos, en este caso, niños y jóvenes con parálisis cerebral.

Conflicto de interés: El presente trabajo no tiene conflictos de interés en parte alguna de su contenido.

REFERENCIAS

1. Lourenco L, Campos T, Rodrigues E, Sousa R, Guardiano M, Leão M. Protocolo para la investigación etiológica de la parálisis cerebral. *Rev Neurol*. 2019;69(12):512-513.
2. Moral Y, Robertson N, Goñi de Cerio F, Alonso Alconada D. Hipoxia-isquemia neonatal: bases celulares y moleculares del daño cerebral y modulación terapéutica de la neurogénesis. *Rev Neurol*. 2019;68(1):23-36.
3. Betanzos, M. Acceso a la lectoescritura de los alumnos con parálisis cerebral, *Voces de la Educación*. 2017;2(2):28-43.
4. Lebarbier P, Ursei M. Cirugía multinivel en la parálisis cerebral en pacientes que caminan o con posibilidad de caminar. *Téc Quir Ortop Traumatol*. 2010;2(2):1-11.
5. Gárriz-Luis M, Sánchez-Carpintero R, Alegre M, Tejada S. Rizotomía dorsal selectiva: revisión bibliográfica de esta técnica para el tratamiento de la espasticidad en la parálisis cerebral infantil. *Rev Neurol*. 2018;66:387-394.
6. González D, Díaz J, García B, Jiménez S. Patología gastrointestinal en niños con parálisis cerebral infantil y otras discapacidades neurológicas. *Ann Ped*. 2010;73(6):361.e1-361.e6.
7. Espinoza C, Maroto G, Barrionuevo M, Espinosa J, Silva J, Angulo A, et al. Prevalencia, factores de riesgo y características clínicas de la parálisis cerebral infantil. *Arch Venez Farmacol Terap*. 2019;38(6):778-789.
8. Santin J, Flores A, Román P, Raposo M, Frieiro C, Serramito R, et al. Intrathecal Baclofen as a treatment for spasticity. Review of the cases treated in our hospital. *Neurosurgery*. 2019;30(6):288-293.
9. Bonouvrié L, Becher J, Vles J, Vermeulen R, Buizer A. The effect of intrathecal baclofen in dyskinetic cerebral palsy: The IDYS trial. *Ann Neurol*. 2019;86(1):79-90.
10. Fehlings D, Brown L, Harvey A, Himmelmann K, Lin J, Macintosh A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(4):356-366.
11. Elia A, Bagella C, Ferré F, Zorzi G, Calandrella D, Romito L. Deep brain stimulation for dystonia due to cerebral palsy: A review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):308-315.
12. Wolf M, Blahak C, Saryyeva A, Schrader C, Krauss J. Deep brain stimulation for dystonia-choreoathetosis in cerebral palsy: Pallidal versus thalamic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;63:209-212.
13. Bulacio J, González J. Candidatos a cirugía de la epilepsia: quiénes y cómo. *Rev Med Clín Las Condes*. 2013;24(6):1011-1017.
14. Martorell-Llobregat C, González-López P, Luna E, Asensio-Asensio M, Jadraque-Rodríguez R, García-March G, et al. The role of vagus nerve stimulation in the treatment of refractory epilepsy: Clinical outcomes and impact on quality of life. *Neurología*. 2019;S0213-4853(19)30080-5.
15. Albright L, Ferson S, Carlos S. Hidrocefalia oculta en niños con parálisis cerebral. *Neurosurgery*. 2005;56(1):93-96.
16. Hernández M, Castellanos A. Gastos catastróficos en familias de un hijo con parálisis cerebral infantil severa en Jalisco, México. *Rev Sal Jal*. 2016;3(2):85-92.

Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. Mapeo linfático

Ovarian tumors: Determination sentinel node. Lymphatic mapping

Jean Carlos Guerra¹, Franco Calderaro Di Ruggiero²

RESUMEN

Objetivo: Determinar la utilidad del ganglio centinela (GC) en tumores de ovario. **Método:** 28 pacientes con tumor de ovario, a las que se les realizó laparotomía ginecológica, inyectando azul de isosulfan sub-peritoneal medial y lateral en los ligamentos del ovario y en el infundíbulo pélvico, con visualización del GC en retroperitoneo de la región pélvica y para-aórtica, 15 minutos posterior a la inyección del colorante. **Resultados:** El drenaje linfático fue unilateral. Se identificaron 64 GC en total, para un promedio de 2,3 GC por paciente. Se identificaron GC en 26/28 (92,9 %) de los casos (tasa de detección general). La tasa de detección de GC en la región para-aórtica exclusivamente fue 26/64 (40,6 %), sólo en la región pélvica 22/64 (34,4 %), y en ambas regiones 16/64 (25 %). Sensibilidad y Especificidad del GC fue del

100 %, sin Falsos Positivo ni Negativos; con un Valor Predictivo Negativo y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %; Efectividad de 100 % y Error diagnóstico de 0 %. No hubo complicaciones. **Conclusión:** la técnica de infiltración de azul isosulfan sub-peritoneal es efectiva al identificar GC y a su vez, es útil en la identificación de metástasis ganglionares en biopsias rápidas. Puede ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar, eventualmente permitiendo sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Tumor de ovario, ganglio centinela, mapeo linfático, azul de isosulfan.

SUMMARY

Objective: To determine the usefulness of the Sentinel Node (SN) in ovarian tumors. **Method:** 28 patients with ovarian tumor, who underwent gynecological laparotomy, injecting medial and lateral under the serosa isosulfan blue in the ligaments of the ovary and the pelvic infundibulum, with visualization of the SN in the retroperitoneum of the pelvic region and para-aortic, 15 minutes after dye injection. **Results:** Lymphatic drainage was unilateral. A total of 64 SN was identified, for an average of 2.3 SN per patient, SN was identified in 26/28 (92.9 %) of the cases (overall detection rate). The SN detection rate in the para-aortic region exclusively was 26/64 (40.6 %), only in the pelvic region 22/64 (34.4 %), and in both regions 16/64 (25 %). Sensitivity and Specificity of the SN was 100 %, without False Positive or Negative; with a Negative Predictive Value (NPV) and Positive Predictive Value (PPV) 100 %; 100 % effectiveness and 0 % diagnostic error. There were no complications. **Conclusion:** the

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.8>

ORCID: 0000-0002-9311-1978¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

¹Especialista en Ginecología y Obstetricia y Ginecología Oncológica.

²Doctor en Ciencias de la Salud, Especialista en Cirugía General -Oncológica y Ginecología Oncológica. Jefe del Servicio de Ginecología Oncológica. Servicio oncológico Hospitalario - IVSS. Caracas, Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional. ANM / Puesto No. 41.

E-mail: Franco Calderaro Di Ruggiero: francocalderarod@hotmail.com

Recibido: 27 de enero 2021

Aceptado: 19 de febrero 2021

under the serosa isosulfan blue infiltration technique is effective in identifying SN and, in turn, is useful in identifying lymph node metastases in the perioperative biopsy. It can be an effective tool to provide reliable information on lymph node status, eventually allowing replacement of routine lymphadenectomy in this group of patients.

Keywords: *Ovarian tumor, sentinel node, lymphatic mapping, isosulfan blue.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario sigue siendo el tumor con el pronóstico más desfavorable en el campo de la oncología ginecológica (1,2). Provoca tasas de mortalidad elevadas, debido a que dos tercios de las pacientes presentan enfermedad avanzada y síntomas muy inespecíficos al momento del diagnóstico, y más de la mitad de ellas fallecen. Presenta, además una gran tasa de recaídas y persistencia de enfermedad (3,4).

La metástasis a nivel de los ganglios retroperitoneales es una vía importante de diseminación del cáncer de ovario, especialmente en pacientes con enfermedad macroscópicamente confinada a uno de los ovarios, entendiéndose que la supervivencia disminuye significativamente cuando hay enfermedad retroperitoneal, enfatizando la necesidad de una adecuada evaluación de los ganglios linfáticos (5). En el estadio I-II de cáncer de ovario el porcentaje de diseminación ganglionar varía entre el 5 % y 20 %. Por lo tanto, no todas las pacientes en estadio temprano se benefician de la linfadenectomía de rutina (6,7).

Es importante enfatizar que la linfadenectomía cursa con importantes complicaciones, incrementando entre ellas, el riesgo de lesión de vasos sanguíneos con la posibilidad de sangrado abundante y necesidad de transfusión de hemoderivados, aumento del tiempo operatorio, aumento de días de hospitalización, formación de linfoquistes y/o linfedema. Por lo que es imperativo utilizar herramientas que le permitan al cirujano oncólogo explorar el retroperitoneo, de forma segura tanto para el paciente, así como los resultados de la prueba diagnóstica empleada, sin incrementar los riesgos ni interferir con los resultados oncológicos.

Desde el punto de vista anatómico, la túnica albugínea del ovario está esencialmente desprovista de linfáticos, mientras que los linfáticos parenquimatosos, comprenden una red rica, cuya presencia está relacionada con folículos en desarrollo. La linfa del ovario es drenada periféricamente por seis a ocho grandes troncos colectores, que dejan el hilio dentro del ovario para formar el plexo subovárico, que se compone de troncos eferentes. Los vasos eferentes de este plexo drenan en dirección cefálica junto con los vasos sanguíneos ováricos (infundíbulos pélvicos), para terminar en los ganglios aórticos, lo que pudiera explicar que la primera estación ganglionar afectada es la región para-aórtica. Aproximadamente 25 % de las mujeres, presenta un tronco colateral, llega a la pared pélvica dentro de los pliegues del ligamento ancho, terminando en los ganglios inter-ilíacos superiores (8). Sin embargo, la afectación ganglionar a otras secciones de la región pélvica, pueden ser explicadas por otras vías, como lo es a través del ligamento útero-ovárico, el ligamento redondo y una vía accesoria ilíaca externa en los siguientes linfáticos regionales: ilíacas externas, ilíacas comunes, hipogástrica, sacras laterales, para-aórticos y, en ocasiones, a los ganglios inguinales. Las superficies peritoneales pueden drenar a través de los vasos linfáticos diafragmáticos y de allí a los grandes vasos venosos encima del diafragma (9-13), de aquí la importancia de explorar la región para-aórtica y pélvica en busca del GC.

Antecedentes

En 1991 Vanneville y col. (14) inyectaron el radiotrazador en el meso del ovario vía laparoscopia en 14 pacientes. Los ganglios centinela fueron detectados 4-6 horas después de la inyección por linfocentellografía planar. En 12 pacientes se pudo identificar GC (4 para-aórtica y 8 pélvica/para-aórtica). El drenaje fue más prominente en las pacientes posmenopáusicas (75 %) en comparación con las premenopáusicas (12,5 %).

Negishi y col. (15) en el 2004, evaluaron los sitios primarios de metástasis de ganglios linfáticos en pacientes con estadio temprano de cáncer de ovario, usando carbón activado. Se inyectó solución de carbón activado en la corteza

unilateral del ovario, a través de laparotomía, diez minutos más tarde, los espacios retroperitoneales fueron explorados y se corroboró la absorción de carbón dentro del ganglio linfático pélvico y para-aórtica hasta el nivel de la vena renal. Concluyendo que la región para-aórtica es el sitio primario de metástasis en el cáncer de ovario.

Nyberg y col. (16) en el 2011, plantearon la técnica de inyección combinada intraoperatoria en la localización de los ganglios centinelas del ovario. En 16 pacientes con cáncer uterino de alto riesgo y posmenopáusicas normales se inyectó isótopo de tecnecio 99 y colorante azul en el ovario derecho o izquierdo durante la laparotomía. Se identificaron de 1 a 3 GC por paciente en todos menos en uno, 15 de 16 (94 %). Los ganglios centinela (n = 30) estaban todos localizados en el área para-aórtica. Los GC del ovario izquierdo fueron principalmente 9 de 14 (64 %) situados por encima de la arteria mesentérica inferior, y los GC del ovario derecho, 15 de 16 (94 %) se encontraron a nivel de la arteria mesentérica inferior (P = 0,001). No hubo bilateralidad.

Kleppe y col. (17) en el 2014, determinaron la viabilidad del GC como procedimiento en cáncer de ovario, con inyección de trazador colorante azul y coloide radiactivo en los ligamentos del ovario. Se realizó en un total de 21 pacientes, y se identificó al menos 1 GC en todos los pacientes con la gammasonda. Se detectaron GC en regiones para-aórtica y paracava solo en el 67 % de los pacientes, en la región pélvica solo en el 9 %, y en ambas ubicaciones en 24 %. La identificación del GC en todos los casos sugiere que el procedimiento es factible y prometedor.

Hassanzadeh y col. (18) en el 2016 evaluaron el GC en tumores ováricos utilizando inyección de Tc-99m y linfocentellografía. Treinta y cinco pacientes con una masa pélvica debido a una patología ovárica fueron incluidos en el estudio. El radiotrazador se inyectó justo después de la laparotomía y antes de la escisión del tumor, ya sea por debajo de la corteza normal (10 pacientes) o en los ligamentos útero-ováricos y suspensorios del ovario, justo debajo del peritoneo de las inyecciones del radiotrazador (25 pacientes). Para las masas malignas, los ganglios centinela se identificaron utilizando una gammasonda. Luego se realizó linfadenectomía pélvica y para-aórtica estándar. En el caso de benignidad o tumores

ováricos *borderline* en la biopsia rápida, no se realizó linfadenectomía. La mañana después de la cirugía, todas las pacientes fueron enviadas a linfocentellografía de abdomen y la pelvis. El GC fue identificado solo en 4 pacientes del grupo de inyección cortical. Al menos un ganglio centinela se pudo identificar en 21 pacientes del grupo sub-peritoneal. Los GC se identificaron solo en la región para-aórtica en 21, áreas pélvicas/para-aórtica en 2, y área pélvica solamente en 2 pacientes. Tres pacientes tenían ganglio linfático metastásico y todos presentes en el GC (ningún caso falso negativo).

Angelucci y col. (19), en el 2016, realizaron un estudio piloto con la finalidad de establecer la factibilidad del mapeo linfático en cáncer de ovario precoz con abordaje laparoscópico, utilizando verde de Indocianina. En 5 pacientes que fueron seleccionadas en el estudio, se detectaron un total de 6 GC en todas las pacientes. En tres pacientes, el primer ganglio centinela detectado se encontró en el área de la arteria ilíaca común, en dos pacientes en la región paracava. La mediana del número de ganglios linfáticos extirpados por paciente fue de 2 (rango, 0-2). Todos los GC detectados fueron identificados ipsilateral al sitio de inyección. En dos pacientes se detectó un segundo GC, en la región para-aórtica y debajo de la región mesentérica, respectivamente. Concluyendo en un procedimiento factible y prometedor en el cáncer de ovario en etapa precoz.

Nyberg y col. (20), en el 2017, plantearon examinar la tasa de detección y la ubicación de los GC en pacientes con tumores de ovario, evaluando la confiabilidad del método en la predicción regional de metástasis en los ganglios linfáticos. Veinte pacientes programadas para laparotomía debido a una masa pélvica fueron reclutadas para el estudio. Al comienzo de la laparotomía, el radioisótopo y el tinte azul eran inyectados debajo de la serosa junto a la unión del tumor ovárico y el ligamento suspensorio. El número y la ubicación de los nodos, puntos calientes y/o azules, se registraron durante la operación. Una mediana de 2 GC por paciente. El 60 % de todos los GC se ubicaron en la región para-aórtica, en comparación con el 30 % en las áreas para-aórtica/pélvica y el 10 % solo en el área pélvica. Se encontraron ubicaciones unilaterales y bilaterales. En el 83 % de los casos con más de

una ubicación del GC, se observaron en regiones anatómicas separadas. Concluyendo que, en pacientes con tumores de ovario, la detección de GC es factible. Están ubicados en diferentes áreas anatómicas, tanto ipsilateral como contralateral, aunque la mayoría de ellos se encuentran en la región para-aórtica.

Buda y col. (21), en el 2017, demostraron la viabilidad del ganglio centinela, utilizando verde de Indocianina durante la estadificación quirúrgica laparoscópica. En total 10 pacientes con tumores de ovario, fueron incluidas en el estudio, y sometidas a linfadenectomía aórtica y pélvica, incluyendo la biopsia del GC. Se inyectó el trazador en la región ventral y dorsal del ligamento propio del ovario y suspensorio del ovario sub-peritoneal. Se identificaron GC en 9 pacientes, y en todas los GC en la región aórtica, y 3 de ellas, además, en la región pélvica. Concluyen que el procedimiento es factible y prometedor.

Speth y col. (22), en el 2017, realizaron un estudio donde se comparaba la detección del GC con Gamma sonda, en comparación con estudio posoperatorio basado en tomografía computarizada por emisión de fotón (SPET/CT), para determinar la posibilidad de que se pierdan los GC. El estudio comparó su detección durante la cirugía con SPECT/TC posoperatorio. En ocho pacientes (cáncer de ovario o endometrio), después de una linfadenectomía por estadificación incluida la resección de GC relacionadas con el ovario, se realizaron exploraciones SPECT / CT dentro de 24h, como resultado principal el SPECT/CT identificó puntos calientes en cuatro pacientes en sitios donde se resecaron los GC. En seis pacientes se encontraron localizaciones adicionales, principalmente en la región pélvica. Concluyen en que las discrepancias entre la gamma sonda y SPECT/CT, pueden deberse a GC perdidos durante la cirugía, pero con respecto a los puntos calientes de la pelvis, en la mayoría de los casos es más probable que esté relacionado con los restos de marcador en los sitios de inyección. Con respecto a los sitios donde se resecaron GC, los puntos calientes restantes pueden haber sido causados por el flujo linfático residual después de la resección.

Lago y col. (23) en el 2019, publicaron un estudio piloto con objetivo de determinar la

viabilidad de la técnica del ganglio linfático centinela mediante la aplicación de un algoritmo clínico. Se incluyeron pacientes con cáncer de ovario confirmado. Se inyectó Tc-99m y verde de indocianina en el muñón del ligamento ovárico e infundíbulo pélvico. Se utilizó una sonda gamma y una imagen de fluorescencia del infrarrojo cercano para la detección de ganglios linfáticos centinela. Se realizó en nueve pacientes con una tasa de detección en la región pélvica y/o para-aórtica del 100 %. Las tasas de distribución de trazadores de los ganglios linfáticos centinelas en las regiones pélvica y para-aórtica fueron 87,5 % y 70 %, respectivamente. Concluyendo que la detección de GC en el cáncer de ovario en etapa temprana parece ser posible.

En mayo del 2019, el artículo de revisión sistemática de Dell'Orto y col. (24), resumió los estudios disponibles que evalúan la viabilidad de detección del GC, examinando la técnica y la tasa de detección. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando PubMed y Embase de junio de 1991 a febrero de 2019. Se seleccionaron diez artículos, que comprenden un total de 145 pacientes. Se utilizaron una variedad de agentes, pero los marcadores primarios fueron radiocoloide Tc-99m, azul patente o verde de indocianina, y el común sitio de inyección fueron los ligamentos ováricos. La tasa general de detección de GC fue del 90,3 %. Proponen una técnica estandarizada del ganglio centinela mapeo en cáncer de ovario, usando verde de indocianina, o Tc-99m y tinte azul como trazadores alternativos, inyectados en el ligamento suspensorio como en el infundíbulo pélvico del ovario.

Uccella y col. (25), en el 2018, realizaron la introducción de la técnica laparoscópica con verde de Indocianina y en el 2019 publicaron los resultados preliminares de un estudio prospectivo multicéntrico en fase II (*the SEntinel LYmphnode in early-stage ovarian cancer SELLY*) (26), que estudió GC en pacientes con cáncer de ovario precoz, utilizando verde de Indocianina. Los resultados preliminares de las primeras 31 pacientes, se describen a continuación: fue identificado en 21 pacientes (tasa de detección 67,7 %). La tasa de detección fue significativamente mayor en mujeres sometidas a estadificación inmediata versus demorada (88,9 % vs 41,7 %, P= 0.003). Cuatro pacientes

tenían ganglios positivos. En todos los pacientes con diseminación linfática, un ganglio centinela positivo fue identificado (sensibilidad 100 %; tasa de falsos negativos, 0 %; valor predictivo negativo, 100 %). Concluyendo que la detección del GC en el cáncer epitelial de ovario temprano es bajo cuando las pacientes son sometidas a cirugía de estadificación retrasada. Sin embargo, el procedimiento del GC es factible y tiene el potencial de proporcionar información confiable y útil sobre el estado ganglionar y puede permitir evitar la linfadenectomía sistemática en la mayoría de los pacientes. En ese mismo año, Scambia y col. (27) inician un estudio prospectivo multicéntrico basado en el SELLY, que tiene estimado reportar sus resultados en diciembre de 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), con las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, las cuales fueron ingresadas al servicio y su manejo médico-quirúrgico se realizó en la institución, en el período comprendido de junio 2016 a noviembre 2019. Se tomó en cuenta las variables de tipo cuantitativas y cualitativas concernientes a datos sociodemográficos, características clínico-patológicas (estadio clínico según FIGO, tipo histológico, grado, tamaño del tumor, lateralidad del tumor, metástasis, ascitis, lavado peritoneal, nivel de CA 125), y características del GC, detección del GC, grupo ganglionar, descripción anatómica específica y GC detectado positivo para malignidad).

Tipo de estudio. Estudio descriptivo, longitudinal de tipo prospectivo.

Población y muestra. La población estuvo conformada por el grupo de pacientes que ingresaron al Servicio de Ginecología Oncológica en el período junio 2016 junio 2019, con el diagnóstico de tumor de ovario que cumplieron los criterios de inclusión, y que firmaron el

consentimiento informado del procedimiento.

Criterios de inclusión

1. Presentar diagnóstico confirmado de tumor de ovario, por estudios de imagen (ecografía, TAC pelvis, RMN de pelvis).
2. Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Antecedentes de cáncer y/o enfermedad actual en la esfera ginecológica y de las vías digestivas. Tratamiento previo con radioterapia a la región abdominopélvica o que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. Linfadenectomía para-aórtica y pélvica previa.
2. Pacientes inoperables por causa médica.
3. Alergias conocidas al azul de Isosulfan.
4. Embarazo
5. No consentir el procedimiento.

Descripción de equipos y materiales

1. Inyectadoras descartables 1 mL Gauge: 26Gx1/2.
2. Isosulfan (azul de Disulfina 2,5 % plv 2 mL).
3. Equipo estándar de laparotomía ginecológica.

Tratamiento estadístico

Los datos fueron obtenidos de la historia clínica, y recabados en el instrumento de recolección de datos ideado para el estudio en cuestión, incluyendo el consentimiento informado de dicho procedimiento.

Se utilizó el programa estadístico SPSS Statistics v22.0.0 de IBM compatible con Windows 7 Enterprise. El tratamiento estadístico fue realizado mediante la representación en tablas y gráficos circulares de las características clínicas de las pacientes, así como el resultado de la identificación del GC en gráficos circulares.

De igual manera se realizó tablas con los cálculos que permitieron interpretar la exactitud diagnóstica del método planteado (Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo: Positivo y Negativo, Efectividad y Error Diagnóstico). Se anexa un cuadro que contiene información sobre los estudios realizados en la actualidad sobre GC, y por último se elaboró una figura que representó la ubicación gráfica específica de los GC identificados.

La recolección de la información obtenida de las historias clínicas se realizó entre diciembre de 2019 y enero de 2020. La evaluación y los cálculos de los resultados presentados en esta investigación permitieron emitir nuestra opinión, con las respectivas conclusiones, las cuales terminaron de redactarse en marzo de 2020.

PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA QUIRÚRGICA

En pacientes con tumoración de ovario, se realizó laparotomía ginecológica a través de incisión media, con abordaje de cavidad abdominal y verificación de hallazgos de reseabilidad, así como la identificación del ovario afectado. Se procedió a la administración preventiva de hidrocortisona 500 mg endovenoso, previo a la inyección de colorante isosulfan en el ligamento útero-ovárico, tanto ventral (Figura 1) como dorsalmente (Figura 2), aplicando 0,5 mL y en el ligamento infundíbulo-pélvico cercano del ovario y justo por debajo del peritoneo; tanto ventral (Figura 3) como dorsalmente (Figura 4) para un total de 2 mL de azul de isosulfan.

Luego se esperó un lapso de 15 minutos posterior a la inyección del azul, y se removió el tumor de ovario correspondiente, siendo enviado al servicio de Anatomía Patológica para la biopsia per operatoria.

Se procedió a la apertura del retroperitoneo con la búsqueda visual del GC (dado por la coloración azul del mismo) en la región para-aórtica, pélvica y obturatriz, y disección de este con maniobras romas y cortantes, registrando con precisión la zona específica donde fue identificado (Figura 5).

En el caso de no ser visualizado en ese tiempo, se consideró la identificación negativa del GC. Acto seguido se realizó la biopsia per



Figura 1. Sitio de inyección de azul de isosulfan en el ligamento útero-ovárico. Inyección ventral.



Figura 2. Sitio de inyección de azul de isosulfan en el ligamento útero-ovárico. Inyección dorsal.



Figura 3. Sitio de inyección de azul de isosulfan a nivel del infundibulopélvico. Inyección ventral.



Figura 4. Sitio de inyección de azul de isosulfan a nivel del infundibulopélvico. Inyección dorsal.

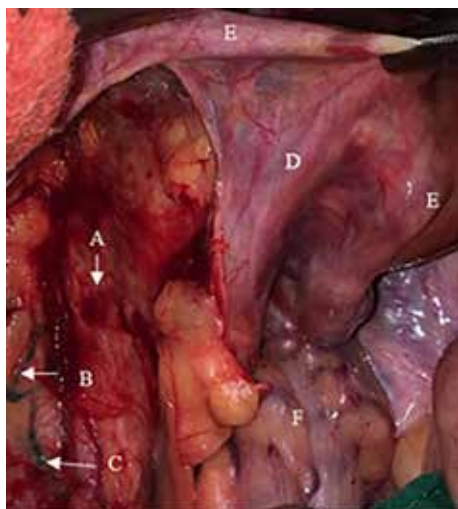


Figura 5. Sitio de inyección de azul de isosulfan en el ligamento útero-ovárico. Inyección ventral.
A: vasos pélvicos. B: canalículo del linfático. C: GC iliaco externo. D: vasos ováricos. E: ligamento redondo. F: recto. E: útero.

operatoria del GC. Con resultado positivo para malignidad del tumor de ovario, se ejecutó el procedimiento estándar para el manejo del cáncer de ovario, que en nuestra institución se conoce como cirugía estadiadora de ovario, que incluye histerectomía abdominal total más salpingooforectomía contralateral, lavado peritoneal o toma de líquido ascítico, extirpación de lesiones macroscópicas, toma de múltiples muestras de superficie peritoneal (fondo de saco de Douglas, vesical, correderas parietocólicas, ambos hemidiafragmas), hígado,

omentectomía total, apendicetomía (si la histología corresponde a tumores mucinosos del ovario) y la linfadenectomía pélvica y para-aórtica infrarrenal.

Si la biopsia peroperatoria del ovario era reportada como benigno, se daba por finalizada la cirugía (previa identificación y extracción del GC), en el caso de tumores *borderline*, la cirugía era la misma que para tumores malignos, pero sin la linfadenectomía.

RESULTADOS

Cumplieron con los criterios de inclusión 28 pacientes. El promedio de edad fue de 45,5 años con rango de edad de 16 a 71 años, desviación estándar de 13,9 años.

La clasificación de los tumores se observa en la Figura 6, tumoraciones benignas 57,1 % (16/28), 39,3 % (11/28) tumores malignos y 3,6 % (1/28) tumor *borderline*.

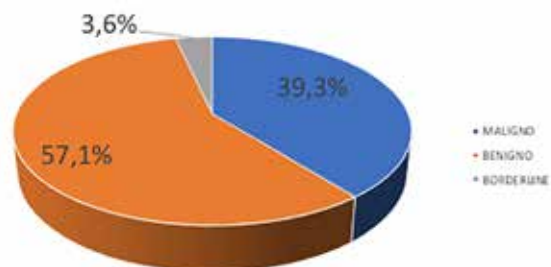


Figura 6. Clasificación de los tumores.

La lateralidad del tumor se expresa en la Figura 7. Los tumores del lado derecho 16/28 (57,1 %) fue predominante.

El drenaje linfático fue unilateral (ningún caso detectado en la cadena ganglionar contralateral). Se identificaron 64 ganglios centinelas en total, para un promedio de 2,3 GC por paciente Se identificaron GC en 26/28 (92,9 %) de los casos (tasa de detección general). En la Figura 8, se evidencia la tasa de detección de GC por grupo, en la región para-aórtica exclusivamente

TUMORES DE OVARIO

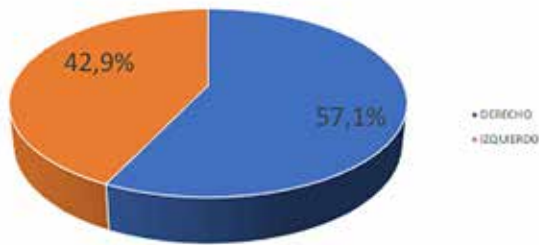


Figura 7. Lateralidad del tumor.

se identificaron 26/64 GC (40,6 %), sólo en la región pélvica 22/64 GC (34,4 %), y en ambas regiones 16/64 GC (25 %).

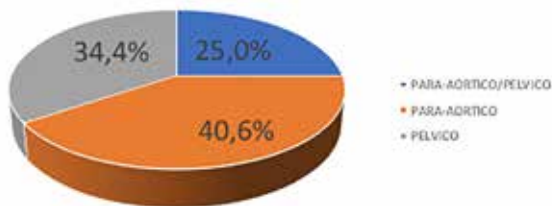


Figura 8. Tasa de detección de GC.

En el Cuadro 1 se verifica que los tumores del ovario derecho drenaron 14/41 (34,1 %) a ganglios en la región pélvica y 27/41 (65,9 %) en la región para-aórtica. Los tumores de ovario izquierdo drenaron a la cadena ganglionar pélvica en 18/23 (78,3 %), y 5/23 (21,7 %) en la región para-aórtica.

Cuadro 1

GC identificados por región según la lateralidad del tumor

	Pélvicos N (%)	Para aórticos N (%)
Tumor derecho	14 (34,1 %)	27 (65,9 %)
Tumor izquierdo	18 (78,3 %)	5 (21,7 %)

La ubicación específica de GC, según la lateralidad del tumor se observa en la Figura 9, los tumores del lado derecho drenaron en la región para-aórtica inframesentérica 27/41 (65,8 %) predominantemente. Específicamente en los ganglios latero-aórticos 14/41 (34,1 %), inter aórtico-cavo 10/41 (24,4 %), y precavo 3/41 (7,3 %). En la región pélvica 14/41 (34,2 %) localizándose específicamente en los ganglios iliaco externo 6/41 (14,6 %), iliaco interno 3/41 (7,3 %), obturatriz 5/41 (12,2 %).

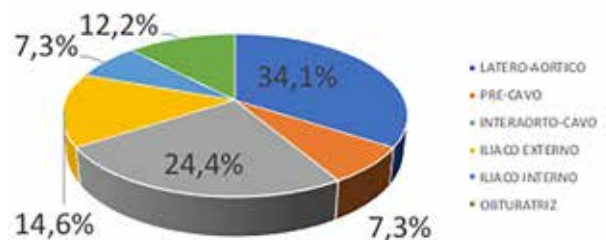


Figura 9. Ubicación específica de los GC tumores del lado derecho.

En los tumores del lado izquierdo (Figura 10), el drenaje fue a la región pélvica, específicamente en los ganglios iliacos internos 12/23 (52,2 %), obturatriz 4/23 (17,4 %), iliaco común 2/23 (8,7 %) y a la región para-aórtica infrarenal 5/23 (21,7 %).

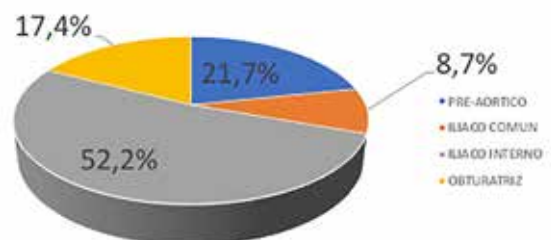


Figura 10. Ubicación específica de los GC de tumores del lado izquierdo.

En la Figura 11 se evidencia los GC detectados según el sitio de inyección, se evidencia que todos los tumores del lado derecho drenaron en cadenas ganglionares ipsilaterales y con predominio a los ganglios para-aórticos inframesentéricos e iliacos externos, y los tumores del lado izquierdo con drenaje ipsilateral en ganglios para-aórticos infrarrenales e iliacos internos.

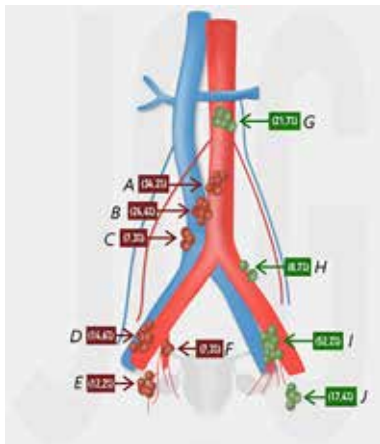


Figura 11. Ubicación específica de los GC encontrados. A: pre-aórtico inframesentérico. B: inter aorto-cavo. C: laterocavo. D: iliaco externo derecho. E: obturatriz derecho. F: iliaco interno derecho. G: pre-aórtico infrarrenal. H: iliaco común izquierdo. I: iliaco interno izquierdo. J: obturatriz izquierdo.

De las 11 pacientes con tumores malignos se destaca la histología la Figura 12, donde el adenocarcinoma endometrioide fue el más frecuente con 4/11 (36,4 %) casos.

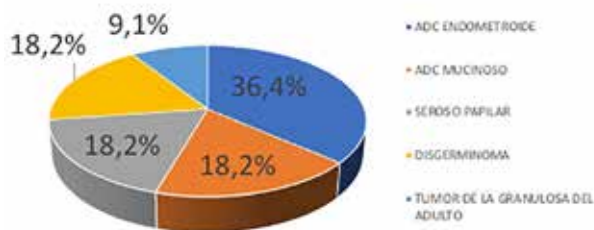


Figura 12. Histología de los tumores malignos.

La clasificación por estadios según la FIGO se observa en la Figura 13, el estadio IC fue el más frecuente 4/11 (36,4 %).

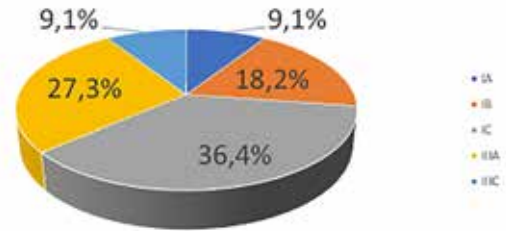


Figura 13. Estadio FIGO.

Hubo 3/11 (27,3 %) pacientes con tumores malignos que presentaron GC (en total 7 ganglios) reportados en la biopsia rápida como positivo para malignidad y fue confirmado en la biopsia definitiva. Estas 3 pacientes se detallan a continuación:

En la paciente con disgerminoma, donde se encontraron 2 GC para-aórticos positivos para malignidad en la biopsia per operatoria y confirmados en la biopsia definitiva, no se le realizó la disección linfática, el estadio FIGO fue IIIA.

El segundo caso, fue un adenocarcinoma mucinoso, con un total de 16 ganglios diseccionados (para aórticos y pélvicos), de los cuales 2 GC para-aórticos eran metastásicos, confirmados por la biopsia definitiva como los únicos con enfermedad, el estadio FIGO fue IIIA.

Por último, el tercer caso, un adenocarcinoma endometrioide, con un total de 5 GC detectados, y reportados en labiopsia per operatoria como positivos para malignidad 3 para-aórticos; se le realizó linfadenectomía (para-aórtica y pélvica) con un total de 18 ganglios, de los cuales 3 fueron metastásicos (los mismos GC), el estadio FIGO fue IIIC.

En cuanto a los indicadores de eficacia de los métodos diagnósticos (Cuadro 2), se obtiene que la Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del GC fue del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos (FP, FN); con un Valor Predictivo Negativo (VPN) y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %; Efectividad de 100 % y Error diagnóstico de 0 %.

Cuadro 2

Indicadores de eficacia de los métodos diagnósticos para la detección de metástasis en GC

S	E	VPP	VPN	EFFECT.	ERROR DX
100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	0 %

El común de los efectos causados por la administración de isosulfan, fue el descenso de la saturación de oxígeno durante la intervención quirúrgica, que generalmente fue hasta un 8 %; sin embargo, a cada paciente se les realizó gases arteriales, con resultados de saturación de oxígeno dentro de la normalidad. Otro efecto encontrado, fue la coloración azulada de piel y mucosas, así como de la orina, dicho efecto se observó hasta 48 horas posterior a la inyección del colorante. No hubo complicaciones derivadas de la técnica con inyección del azul de isosulfan.

DISCUSIÓN

La falta de investigaciones publicadas sobre el mapeo linfático en tumores de ovario, que estandarice la técnica (los sitios de inyección) y los colorantes y/o trazadores a utilizar, es una limitante al momento de revisar los estudios disponibles. En el Cuadro 3 se resumen los principales trabajos encontrados en la literatura internacional, y se incluye este trabajo de investigación.

Cabe destacar, que el principal abordaje para el manejo de los tumores de ovario con sospecha de cáncer es laparotomía, cuyo abordaje fue el empleado en esta investigación y comparte con la mayoría de las investigaciones encontradas (15-18,20,22).

El trazador inyectado también tuvo muchas variables, principalmente el tecnecio 99 en combinación con el colorante azul, han presentado la mayor tasa de detección entre el 90 %-100 % (16-18,20,22). En los últimos años se incluye el verde de indocianina con buenas tasas de identificación (19,21,23). Nuestra experiencia con el azul de isosulfan fue buena, con una tasa de detección del 92,9 %.

El sitio de inyección va desde la corteza del ovario, mesovarium (14,20) hilio del ovario (16,19) en los ligamentos propios y suspensorios del ovario (17,18,22,23). En nuestro estudio la inyección fue sub-peritoneal ventral y dorsalmente al ligamento útero-ovárico y al infundíbulo pélvico, como en el estudio de Buda (21).

En cuanto a la localización del GC por región identificada, la mayoría de los estudios presentó mayor tasa de identificación a nivel para-aórtica, con una cifra de alrededor de 67 % (15-20,22). La tasa de identificación en nuestro estudio fue del 40,6 %. En ambos (para-aórticos/pélvicos), fue del 25 % y solo pélvicos 34,4 %, siendo muy variable lo encontrado en la literatura.

Son pocos los trabajos que incluye dentro de sus datos los indicadores de eficacia, datos que serían de importancia, ya que nos permitiría evaluar el verdadero significado y el alcance de esta herramienta diagnóstica. En nuestro estudio la sensibilidad y especificidad fue del 100 %, sin presentar falsos negativos, demostrando que la biopsia per operatoria, tiene una alta capacidad para detectar metástasis ganglionar.

Por último, no hubo grandes complicaciones con la técnica del GC y la aplicación del colorante, dando a entender que es una técnica segura.

CONCLUSIONES

La técnica de infiltración de colorante azul de isosulfan sub-peritoneal, cercano al tumor en el ligamento útero-ovárico e infundíbulo pélvico, genera una buena tasa de identificación del GC.

Se pudo identificar GC en la región para-aórtica, pélvica y en ambas, con una distribución en la que predomina la para-aórtica. Además, se logró establecer que el drenaje de los tumores es diferente en su distribución y zona, ya que los tumores derechos drenan principalmente a la región inframesentérica, mientras que los tumores izquierdos lo hacen a la región infrarenal.

El uso de la biopsia per operatoria utilizando (hematoxilina eosina), identifica con una alta precisión, el estado ganglionar del GC en general, sean o no metastásicos.

Cuadro 3
Revisión de estudios de GC

Autor/año	N de pacientes	Material usado	Sitio de inyección	Resultados
Vanneaville 1991	14	Radiotrazador	Meso ovario	Tasa de identificación: 83 %. Región para-aórtica 41,67 %, en ambas 58,33 % S: NA, E: NA
Negishi 2004	11	Carbón activado	En la corteza unilateral del ovario	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 91% Ilíaco externo :9 % S: NA, E: NA
Nyberg 2011	16	Radiotrazador + colorante azul	Inyección lenta cerca del hilio del ovario	Tasa de identificación: 94 %. Región para-aórtica: 100 % S: NA, E: NA
Kleppe 2014	21	Radiotrazador + colorante azul	Dorsal y ventralmente en el ligamento propio del ovario y el suspensorio sub-peritoneal	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 67 % Pélvica: 9 % Ambas: 24% S: NA, E: NA
Hassanzadeh 2016	35	Radiotrazador	Sub-cortical en 11 pacientes y sub peritoneal en 24 pacientes	Tasa de identificación: 84 %. Región para-aórtica: 84 % Pélvico: 8 % Ambas: 8 % S: 100 %, E: 100 %
Angelucci 2016	5	Verde de Indocianina	Hilio del ovario (3 en el pedículo del ovario, 1 en el ligamento ancho, 1 parénquima del ovario	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 66 % Pélvico: 34 % FN:0 %
Buda 2017	10	Verde de Indocianina	Sub-peritoneal, ventral y medial, proximal al tumor en el infundíbulo-pélvico y ligamento útero ovárico	Tasa de identificación: 90 %. Bajo mesentérica inferior: 53%. Sobre mesentérica inferior: 27% S: NA, E: NA. FN: NA
Speth 2017	3	Radiotrazador + colorante azul	Ligamento ovárico y suspensorio	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 66.6 % Pélvico: 10 % y ambas: 30 % FN: 0 %
Nyberg 2017	20	Radiotrazador + colorante azul	Bajo la serosa, al lado de la unión del tumor (meso Ovarim)	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 60 % Pélvico: 33.3% FN: 0%
Lago 2019	10	Radiotrazador + verde de Indocianina	Ligamento ovárico y suspensorio	Tasa de identificación: 100 %. Región para-aórtica: 12.5 % Pélvico: 25 % y ambas: 62.5 %

S: Sensibilidad, E: Especificidad, NA: No Aplica (no fue calculada).

El uso de isosulfan, no condicionó complicaciones en las pacientes.

Se considera una técnica factible y segura, con buenos resultados en la identificación del GC y detección de metástasis ganglionar. Puede ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar, eventualmente permitiendo sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Torre L, Farhad I, Siegel R, Ward E, Ahmedin J. Global cancer in women: Burden and trends. American Association for Cancer Research. 2017.
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. (Accessed 30 December 2018).
3. Berek J, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. FIGO Internat J Gynecol Obst. 2015;131:111-122.
4. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. Ann Intern Med. 1994;121(2):124-132.
5. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(Suppl 1):S1-S257. doi:10.1016/S0020-7292(06)60025-8
6. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iakra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph node sampling in epithelial carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol. 1997;65:467-472.
7. Takeshima N, Hirai Y, Umayahara K, Fujiwara K, Takizawa K, Hasumi K. Lymph node metastasis in ovarian cancer: difference between serous and nonserous primary tumors. Gynecol Oncol. 2005;99(2):427-431.
8. Plentl A, Friedman E. Lymphatic System of the Female Genitalia. Obstet Gynecol. 1971;2:1-223. PubMed PMID:5162136.
9. Piver M, Barlow J, LELE S. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. Obstet Gynecol. 1978;52:100-104.
10. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: Potential benefit on survival. Gynecol Oncol. 1995;56:328-337.
11. Eichner E, Bove E. In vivo studies on the lymphatic drainage of the human ovary. Obstet Gynecol. 1954;3:287-297.
12. Feldman G, Knapp R. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 1974;119:991-994.
13. Bergman F. Carcinoma of the ovary: A clinicopathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. Acta Obstet Gynecol. 1966;45:211-231.
14. Vanneville G, Mestas D, Le Bouedec G, Veyre A, Dauplat J, Escande G, et al. The lymphatic drainage of the human ovary in vivo investigated by isotopic lymphography before and after the menopause. Surg Radiol Anat. 1991;13(3):221-226.
15. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early-stage ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2004;94(1):161-166.
16. Nyberg R, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian Sentinel Node Is It Feasible?. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:568-572.
17. Kleppe M, Van T, Slangen B, Kruitwagen L. Sentinel node in ovarian cancer: Study protocol for a phase 1 study. Trials. 2013;14:47.
18. Hassanzadeh M, Hosseini E, Zohreh F, Kadkhodayan S, Zarifmahmoudi L, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: A study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. J Ovarian Res. 2016;9:55.
19. Angelucci M, Corrado G, Vizza E. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in early ovarian cancer. A pilot study and review of the literature. 2016 - Vol. 28 - N. 5 - Quarterly - ISSN 2385 - 0868.
20. Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel node and ovarian tumors: A series of 20 patients. Int J Gynecol Cancer. 2017;27:684-689.
21. Buda A, Passoni P, Corrado G. Near-Infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: A feasible study. J Min Inv Gynecol. 2017;24:165-170.
22. Speth SC, Kruitwagen RF, Kleppe M. Comparison of intraoperative γ -sonda imaging and postoperative SPECT/CT in detection of sentinel nodes related to the ovary. J Nucl Med. 2017;58:243-245.
23. Lago V, Bello P, Montero B, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: A pilot study. Int J Gynecol Cancer. 2019; 29:377-381.
24. Dell'Orto F, Laven P, Delle Marchette M, et al. Feasibility of sentinel lymph node mapping of the

- ovary: A systematic review. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:1209-1215.
25. Uccella S, Gisone B, Stevenazzi G, et al. Laparoscopic sentinel node detection with ICG for early ovarian cancer: Description of a technique and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:193-194.
26. Uccella S, Nero C, Vizza E, et al. Sentinel-node biopsy in early -stage ovarian cancer: preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;1e1-1e10

Características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax en pacientes con COVID-19

Clinical characteristics and findings on computed tomography of the thorax in patients with COVID-19

Juan Diego Vivas^{1*a}, Adrian Ramirez^{2*a}, Fredy Rolón^{3*a}, José Vicente Sánchez^{4*}, Alejandro Oses^{5*}, Mario Sánchez^{6*}, Oscar Medina-Ortiz^{7*,**}

RESUMEN

La pandemia generada por el COVID-19 ha generado un enorme costo médico y socioeconómico, que ha llevado al campo científico y a las distintas asociaciones médicas a poner a disposición todos sus recursos para encontrar una solución pronta para afrontar esta patología. El objetivo de la presente revisión es describir las características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax más relevantes en pacientes con COVID-19; mediante la identificación de artículos científicos en bases de datos. Se incluyeron 15 estudios que cumplían con los criterios de inclusión definidos por los autores. Los hallazgos más relevantes nos muestran que el SARS-CoV-2 tiene una transmisión rápida y generalizada; con afectación de múltiples sistemas, pero con un predominio del tracto respiratorio. La mayoría de los pacientes presentan

síntomas leves; las principales manifestaciones son fiebre, tos, dificultad para respirar, dolor muscular, dolor de cabeza, etc. Los pacientes que presentan una enfermedad más grave y requieren ingreso a UCI presentan una edad mayor y más comorbilidad respecto a la población general. Las actuales recomendaciones del colegio americano de radiología para el uso de TC de tórax proponen reservarla para pacientes hospitalizados cuando sea necesario determinar su tratamiento. En conclusión, debido a la gran variedad de manifestaciones clínicas y la afectación de múltiples órganos, no existen características clínicas específicas que permitan distinguir el COVID-19 a otras infecciones respiratorias de etiología viral.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, características clínicas, tomografía computarizada de tórax.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.9>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4126-2755>.

E-mail: vivasarevalojuandiego@gmail.com^{1*a}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2077-7872>.

E-mail: adrianramirez19.ar@gmail.com^{2*a}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-4856>.

E-mail: leo.rolon99@gmail.com^{3*a}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-8405>.

E-mail: jvsfrankcolombia2@gmail.com^{4*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3323-057X>.

Recibido: 18 de enero 2021

Aceptado: 18 de febrero 2021

E-mail: shasaosses@hotmail.com^{5*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0540-2415>.

E-mail: mariosanchezi@hotmail.com^{6*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-1238>.

E-mail: dr.oscarmedina@gmail.com

Autor de correspondencia^{7*,**}

^{*}Facultad de Medicina, Universidad de Santander Campus Cúcuta, Norte de Santander, Colombia.

^{**}Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, San Cristóbal, Venezuela.

^aEstudiantes X semestre de medicina, Universidad de Santander – Campus Cúcuta.

SUMMARY

The pandemic generated by COVID-19 has generated an enormous medical and socioeconomic cost, which has led the scientific field and the different medical associations to make all their resources available to find a prompt solution to face this pathology. The objective of this review is to describe the most relevant clinical characteristics and chest computed tomography findings in patients with COVID-19; By identifying scientific articles in databases. Fifteen studies were included that met the inclusion criteria defined by the authors. The most relevant findings show us that SARS-CoV-2 has a rapid and generalized transmission, with the involvement of multiple systems, but with a predominance of the respiratory tract. Most patients have mild symptoms; the main manifestations are fever, cough, shortness of breath, muscle pain, headache, etc. Patients with more severe diseases and requiring admission to the ICU are older and have more comorbidity compared to the general population. The current recommendations of the American College of Radiology for the use of chest CT, we propose to reserve it for hospitalized patients when it is necessary to determine their treatment. In conclusion, due to the great variety of clinical manifestations and the involvement of multiple organs, there are no specific clinical characteristics that allow distinguishing COVID-19 from other respiratory infections of viral etiology.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, clinical characteristics, computed tomography of the chest.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, han surgido varias enfermedades nuevas en diferentes áreas geográficas, con patógenos como el virus del Ebola, el virus del Zika, el virus de Nipah y los Coronavirus (CoV). A finales de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, China. La enfermedad tuvo una rápida propagación, lo que provocó una epidemia en toda china, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo (1).

Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. En febrero de 2020, la

organización mundial de la salud designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. A nivel mundial, para la fecha se han informado alrededor de 75 millones de casos confirmados de COVID-19, y desde los primeros casos de neumonía en Wuhan, se han reportado casos en todos los continentes, excepto en la Antártida. El virus que causa COVID-19 fue designado por *The Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* (2).

Aunque se sospecha que el COVID-19 se originó en un huésped animal (origen zoonótico) seguido de transmisión de persona a persona, no se debe descartar la posibilidad de otras rutas (3). En comparación con las anteriores cepas de coronavirus, el COVID-19 muestra una patogénesis menos grave pero una mayor capacidad de transmisión, esto representa un reto para la mayoría de las naciones que deben realizar esfuerzos para prevenir una mayor propagación de este virus potencialmente mortal mediante la implementación de estrategias de prevención y control (4).

El ser humano presenta un receptor para la entrada de células del SARS-CoV-2 que es la enzima convertidora de angiotensina 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), esta facilidad del virus para acceder a este receptor localizado a nivel pulmonar es la clave para entender la patogénesis del COVID-19 y su afectación principalmente del sistema respiratorio. Aunque las personas de todas las edades y sexos son susceptibles a COVID-19, aquellos mayores y con una enfermedad crónica subyacente tienen más probabilidades de infectarse gravemente (5). Recientemente, se descubrió que los individuos con infección asintomática también actúan como fuente de contagio para individuos susceptibles. Tanto los pacientes asintomáticos como los sintomáticos secretan cargas virales similares, lo que indica que la capacidad de transmisión de los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos es muy alta. Por lo tanto, la transmisión del SARS-CoV-2 puede ocurrir al principio del curso de la infección (6).

La identificación del origen del SARS-CoV-2 y la evolución del patógeno será útil para la vigilancia de la enfermedad, el desarrollo de fármacos efectivos y la prevención de nuevas epidemias. Dado que en la actualidad no existe ningún medicamento o vacuna antiviral para tratar o prevenir el SARS-CoV-2, las posibles estrategias terapéuticas que se están evaluando actualmente provienen principalmente de la experiencia previa en el tratamiento del SARS-CoV, MERS-CoV y otras enfermedades virales emergentes (1,2).

El enorme costo médico y socioeconómico que ha desencadenado esta pandemia ha generado que las distintas asociaciones médicas pongan a disposición todos sus recursos para encontrar una solución pronta para afrontar esta patología (7).

El objetivo de la presente revisión es describir las características clínicas y los hallazgos en tomografía computarizada de tórax más relevantes en pacientes con COVID-19.

BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se realizó una revisión narrativa a partir de la identificación de artículos científicos mediante una búsqueda rápida en las bases de datos PubMed, Scopus, Science Direct, Scielo y Google Académico, con las palabras *coronavirus*, *Clinical Features*, *Computed Tomography*, *COVID-19*, en inglés y español (*coronavirus*, características clínicas, tomografía computarizada, COVID-19); se revisaron todos los artículos hasta octubre de 2020 sin límite de tiempo o edad y solo en humanos. Estas bases fueron escogidas por su alto nivel científico y alcance global. En un principio se identificaron 53 estudios. Se excluyeron aquellos artículos que no cumplían los criterios de inclusión definidos por los autores, los cuales fueron: a) estudios que informaran el número de pacientes, b) estudios que incluían pacientes con COVID-19 sospechada o diagnosticada, c) estudios con un tamaño de muestreo mínimo de 5 pacientes. Se recolectó la información mediante fichas bibliográficas para su posterior análisis. Se revisaron las referencias de los artículos incluidos para identificar literatura adicional. Al final se incluyeron 15 estudios (Cuadro 1).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN PACIENTES CON COVID-19

El período de incubación del COVID-19 está comprendido generalmente dentro de los 14 días siguientes a la exposición (23); en su estudio Tiana y col. (8) recolectaron información de 262 pacientes que fueron transferidos por el servicio médico de emergencia de Beijing a los hospitales de la ciudad, el tiempo medio de incubación fue de 6,7 días. Entre los 262 pacientes, 46 (17,6 %) eran casos graves, 216 (82,4 %) eran casos comunes que incluían 192 (73,3 %) casos leves, 11 (4,2 %) casos sin neumonía y 13 (5,0 %) casos asintomáticos, respectivamente. Los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (82,1 %), tos (45,8 %), fatiga (26,3 %), disnea (6,9 %) y dolor de cabeza (6,5 %).

En su estudio multicéntrico Gil-Rodrigo y col. (9) incluyó 1 198 pacientes con COVID-19 confirmado por pruebas de laboratorio, reflejó un período de incubación de 7,8 días. Las manifestaciones descritas con mayor frecuencia fueron fiebre (64,2 %), tos seca (58,1 %), disnea (55,9 %), febrícula (26,4 %) y diarrea (18,6 %). Los síntomas menos frecuentes fueron hemoptisis (0,7 %) y melenas (0,5 %).

El SARS-CoV-2 tiene una transmisión rápida y generalizada (24, 25), en un centro de enfermería especializada de Estados Unidos, Arons y col. (10) realizaron encuestas seriadas de prevalencia puntual para evaluar la transmisión y la idoneidad de la detección basada en síntomas para identificar la infección en los residentes; se clasificaron como sintomáticos con síntomas típicos (fiebre, tos o dificultad para respirar), sintomáticos con solo síntomas atípicos, presintomáticos o asintomáticos. Veintitrés días después del primer resultado positivo de la prueba en un residente, 57 de 89 residentes (64 %) dieron positivo al SARS-CoV-2. Setenta y seis residentes participaron en la primera encuesta de prevalencia puntual; de los 76 residentes, 48 (63 %) dieron positivo en las encuestas de prevalencia puntual inicial o posterior. De los 48 residentes que dieron positivo en esas encuestas, 17 (35 %) informaron síntomas típicos, 4 (8 %) informaron solo síntomas atípicos y 27 (56 %) no informaron síntomas nuevos o cambios en los síntomas crónicos en el momento de la prueba. En los 7 días posteriores a su prueba

Cuadro 1

Estudios sobre las características clínicas y hallazgos en tomografía computarizada de tórax en pacientes con COVID-19.

Autores	País	Muestra	Resultados	Conclusiones
Tiana y col. (2020) (8)	China	262 pacientes	Los síntomas más comunes al inicio de la enfermedad fueron fiebre (82,1 %), tos (45,8 %), fatiga (26,3 %), disnea (6,9 %) y cefalea (6,5 %).	El síntoma más común fue la fiebre y la tasa de mortalidad por COVID-19 en Beijing fue del 0,9 %.
Gil-Rodrigo y col. (2020) (9).	España	1 198 pacientes con COVID-19 confirmado por pruebas de laboratorio.	La mayoría de los pacientes manifestaron fiebre, tos seca, disnea, febrícula y diarrea.	Conocer las características clínicas y la comorbilidad de los pacientes con COVID-19 atendidos en urgencias permite identificar precozmente a la población más susceptible de empeorar, para prever y mejorar los resultados.
Arons y col., (2020) (10)	Estados Unidos	89 residentes presentes en un centro de enfermería especializada.	57 residentes (64 %) dieron positivo para SARS-CoV-2.	Se demostró la transmisión rápida y generalizada del SARS-CoV-2.
Chen y col., (2020) (11)	China	99 casos de neumonía por SARS-CoV-2.	La edad media fue de 55,5 años; 50 % de los pacientes tenían enfermedad crónica; el 83 % tenían fiebre y el 81 % tos.	El COVID-19 es más probable que afecte a hombres mayores con comorbilidades y puede provocar enfermedad respiratoria grave e incluso mortal, como SDRA.
Marín-Sánchez y col., (2020) (12)	Colombia	Los primeros 100 pacientes fallecidos en Colombia con confirmación de infección por COVID-19 por laboratorio.	El promedio de edad de los pacientes fallecidos fue de (65,75 ± 18,11).	Los pacientes mayores de 60 años presentaron un mayor riesgo de mortalidad.
Kim y col., (2020) (13)	Corea del Sur	213 individuos con COVID-19 confirmados por PCR.	41 (19,3 %, IC 95 %, 14,5%-25,2 %) habían permanecido asintomáticos; de los pacientes sintomáticos el síntoma más común fue la tos (40,1 %; 69/172).	Aproximadamente 1/5 parte de las personas con COVID-19 leve estaban asintomáticas al ingreso.

Continúa en pág. 361...

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE TÓRAX

...continuación de Cuadro 1.

Autores	País	Muestra	Resultados	Conclusiones
Wang y col., (2020) (14)	China	138 pacientes hospitalizados	La edad media fue de 56 años, los síntomas comunes incluyeron fiebre (136 [98,6 %]), fatiga (96 [69,6 %]) y tos seca (82 [59,4 %]).	El 26% de los pacientes recibió atención en la UCI y la mortalidad fue del 4,3%.
Ke y col., (2020) (15)	China	194 pacientes con neumonía COVID-19.	135 (69,59 %) pacientes tenían comorbilidades, incluyendo HTA (n = 73 [37,63 %]), DM (n = 39 [20,10 %]), enfermedad cardiovascular (n = 18 [9,28 %]), EPOC (n = 11 [5,67 %]), malignidad (n = 13 [6,70 %]), ERC (n = 13 [6,7 %]).	La edad avanzada y hallazgos anormales en laboratorios indican mal pronóstico en los pacientes con COVID-19.
Bernheim y col., (2020) (16)	China	121 pacientes sintomáticos infectados con COVID-19.	94 pacientes (78 %) tenían GGO, consolidación o ambas y 27 (22 %) no tenían GGO ni consolidación en la TC de tórax.	El patrón de GGO y consolidación, a menudo con una distribución pulmonar bilateral y periférica, es el sello de TC de tórax de la infección por COVID-19.
Zhao y col., (2020) (17)	China	101 casos de neumonía COVID-19	GGO (86 %), GGO mixto y consolidación (64,4 %) y reticulación (48,5 %); lesiones difusas en pacientes con enfermedad grave (78,6 %).	Los pacientes con neumonía COVID-19 tienen características de imagen típicas que pueden ser útiles en la evaluación de la gravedad y extensión de la enfermedad.
Han y col., (2020) (18)	China	17 pacientes dados de alta.	Mejora notable de la fiebre, recuento de linfocitos, la proteína C reactiva y la VSG en las dos primeras semanas desde el ingreso. Sin embargo, la afectación pulmonar en TC aumento rápidamente de la 1ª a la 3ª semana.	La progresión del patrón de TC tuvo una resolución posterior a los parámetros clínicos dentro de las dos primeras semanas desde la admisión.
Pan y col., (2020) (19)	China	21 pacientes con neumonía COVID-19 confirmada.	La GGO, el patrón de pavimento loco (GGO con engrosamiento del tabique interlobulillar e intralobulillar superpuesto) y la consolidación fueron los hallazgos en TC más frecuentes en la neumonía leve por COVID-19.	Las anomalías pulmonares en TC de tórax mostraron una mayor gravedad aproximadamente 10 días después del inicio de los síntomas.

Continúa en pág. 362...

...continuación de Cuadro 1.

Autores	País	Muestra	Resultados	Conclusiones
Shi y col., (2020) (20)	China	81 pacientes	El patrón de lesión pulmonar predominante fue la afectación bilateral (64 pacientes [79 %]), periférico (44 [54 %]), mal definido (66 [81 %]) y GGO (53 [65 %]), que afecta principalmente lóbulos inferiores derechos.	Las anomalías pulmonares tienen una rápida evolución de opacidades focales unilaterales a GGO bilaterales difusas que progresaron o coexistieron con consolidaciones en 1 a 3 semanas.
Bai y col., (2020) (21)	China	205 pacientes con neumonía no COVID-19 de EE. UU y 219 pacientes de China con COVID-19.	Neumonía COVID-19 tenía una distribución periférica (80 %), GGO (91%), opacidad reticular fina (56 %), engrosamiento vascular (59 %) y signo de halo inverso (11 %).	Los radiólogos son capaces de distinguir COVID-19 de la neumonía viral en la TC de tórax con alta especificidad, pero sensibilidad moderada.
Ai y col. (2020) (22)	China	1014 pacientes	El 59 % (888/1014) tuvieron resultados positivos de RT-PCR y el 88 % (888/1014) tuvieron TC de tórax positivas.	La sensibilidad de la TC de tórax para sugerir COVID-19 fue del 97 %

HTA: hipertensión arterial; **DM:** diabetes mellitus; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ERC:** enfermedad renal crónica; **GGO:** opacidad en vidrio esmerilado.

positiva, 24 de los 27 residentes asintomáticos (89 %) tuvieron inicio de síntomas y fueron recategorizados como presintomáticos. Las estrategias de control de infecciones centradas únicamente en los residentes sintomáticos no fueron suficientes para prevenir la transmisión después de la introducción del SARS-CoV-2 en esta instalación.

Los coronavirus pueden causar infecciones en múltiples sistemas, principalmente infecciones del tracto respiratorio en humanos, aun cuando la mayoría de los pacientes presentan síntomas leves y buen pronóstico(14). Chen y col. (11) llevaron a cabo un estudio de diseño retrospectivo que tuvo como objetivo aclarar las características epidemiológicas y clínicas de la neumonía asociada al nuevo coronavirus. Pudieron determinar que de 99 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, 49 (49 %) tenían antecedentes de exposición al mercado de

mariscos de Huanan. La edad media de los pacientes fue 55,5 años, 67 eran hombres y 32 mujeres; y 51 % tenían enfermedades crónicas. Las principales manifestaciones clínicas fueron, fiebre (83 %), tos (82 %), dificultad para respirar (31 %), dolor muscular (11 %), confusión (9 %), dolor de cabeza (8 %), dolor de garganta (5 %), rinorrea (5 %), dolor torácico (2 %), diarrea (2 %) y náuseas y vómitos (1 %). Diecisiete (17 %) de los pacientes desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda y, entre ellos, el 11 % empeoró en un corto período de tiempo y fallecieron por disfunción multiorgánica.

Es más probable que el COVID-19 afecte a hombres mayores con comorbilidades (24, 26); en su estudio, Marín-Sánchez y col. (12) analizaron las características clínicas básicas de los primeros 100 casos de fallecimiento por COVID-19 en Colombia con base en los reportes del Instituto Nacional de Salud (INS) desde el

inicio de la pandemia. De estos, 63 fueron de sexo masculino, el promedio de edad fue $65,75 \pm 18,11$ años y en 22 de ellos no se había reportado ninguna comorbilidad. Las patologías informadas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial (35 %), diabetes mellitus (21 %), y enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (19 %). Los pacientes mayores de 60 años presentaron un mayor riesgo de mortalidad (OR 10,31, IC95 % 6,67-15,94, $P < 0,0001$).

El conocimiento detallado sobre la prevalencia de casos asintomáticos y las características clínicas de los pacientes con COVID-19 leve es esencial para el control efectivo de la pandemia (27). En su estudio Kim y col. (13) determinaron la prevalencia de casos asintomáticos y caracterizaron los síntomas de pacientes con COVID-19 leve. De 213 personas con COVID-19, 41 (19,2%) estaban asintomáticas hasta el ingreso. Entre los pacientes restantes con COVID-19 leve, el síntoma más común fue tos (40,1 %; 69/172), seguido de hiposmia (39,5 %; 68/172) y presencia de esputo (39,5 %; 68/172). Solo se observó fiebre ($> 37,5$ °C) en 20 (11,6 %) individuos.

Esta presencia notable de pacientes asintomáticos respalda aún más el valor del distanciamiento social para el control de la pandemia actual hasta que haya una vacuna disponible. Las investigaciones adicionales sobre la contribución de los individuos asintomáticos o levemente sintomáticos a la propagación del COVID-19 en la comunidad es esencial para el control efectivo de la propagación pandémica del SARS-CoV-2 (13,28).

Los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentan una edad mayor y más comorbilidades (29-31). Wang y col. (14) realizaron una recopilación y análisis de datos clínicos de manera retrospectiva. De 138 pacientes, 36 (26,1 %) fueron trasladados a UCI debido a alguna complicación médica como síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (61,1 %), arritmia (44,4 %) y shock (30,6 %). El tiempo desde el inicio de la disnea fue de 5 a 7 días hasta el ingreso hospitalario y 8 días hasta el SDRA. Los pacientes tratados en la UCI ($n=36$), en comparación con los pacientes no tratados en la UCI ($n=102$), eran mayores (mediana de edad, 66 años frente a 51 años), tenían más probabilidades

de tener comorbilidades subyacentes (72,2 % frente a 37,3 %), disnea (63,9 % frente a 19,6 %) y anorexia (66,7 % frente a 30,4 %).

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en las personas mayores (32). La alta carga viral y la tormenta de citocinas son los mecanismos de progresión de la enfermedad que llevan consecuentemente a la muerte (33); factores como la edad avanzada, niveles más bajos de albúmina, niveles más altos de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, niveles más altos de Dímero-D, mayor tiempo de protrombina (PT), altos niveles de IL-6 y células T más bajas indicaban mal pronóstico en pacientes con neumonía por COVID-19 (15).

HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC) DE TÓRAX EN PACIENTES CON COVID-19

The American College of Radiology (ACR) recomienda no utilizar la TC de tórax para la detección o el diagnóstico de COVID-19 y propone reservarla para pacientes hospitalizados cuando sea necesario determinar su tratamiento. Aunque la TC de tórax puede ser más sensible que la radiografía (Rx) y algunas imágenes ser características de COVID-19, ningún hallazgo imagenológico puede descartar por completo la presencia o no de COVID-19. Es por esto por lo que The Radiological Society of North America (RNSA) ha clasificado las imágenes como típicas, indeterminadas o atípicas de COVID-19 en caso de realizarse una TC, y ha sugerido el lenguaje correspondiente para el informe de interpretación (34).

Las características típicas descritas por la RNSA incluyen: patrón periférico bilateral, opacidades en vidrio esmerilado (GGO) con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (patrón de “pavimento loco”); GGO multifocal de morfología redondeada con o sin consolidación o líneas intralobulillares visibles (patrón de “pavimento loco”) y signo de halo inverso, y otros hallazgos de neumonía organizada (visto en etapas más tardías de la enfermedad) (34) (Figura 1).

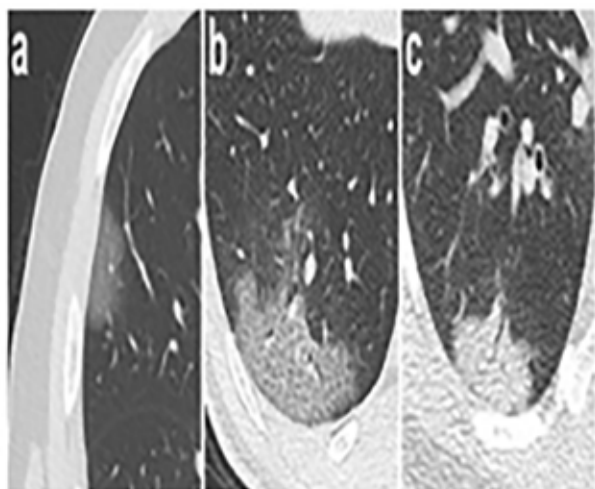


Figura 1. Hallazgos en TC de tórax por neumonía COVID-19 en imágenes transaxiales. (a) GGO; (b) patrón de pavimentación loca (GGO con engrosamiento del tabique interlobulillar e intralobulillar superpuesto); (c) Consolidación. Tomado de (14).

Se hace imprescindible reconocer los patrones de imágenes basados en el curso temporal de la infección, para ayudar a predecir la evolución del paciente y el desarrollo de posibles complicaciones (35). En un estudio retrospectivo realizado por Bernheim y col. (16) donde caracterizaron los hallazgos de la TC de tórax de 121 pacientes infectados con COVID-19 en China, como temprano (0-2 días), intermedio (3-5 días) o tardío (6-12 días) y los relacionaron con el tiempo entre la aparición de los síntomas y la TC inicial, determinaron que la frecuencia de opacidades y consolidación en vidrio esmerilado fue mucho menor en el grupo temprano en comparación con los grupos intermedios y tardíos. Veinte de los 36 pacientes del grupo temprano (56 %) carecían de opacidades pulmonares en comparación con 3 de los 33 pacientes intermedios (9 %) y 1 de los 25 pacientes tardío (4 %). Se observó afectación pulmonar bilateral en 28 % de pacientes tempranos, 76 % de pacientes intermedios y 88 % de pacientes tardíos.

En su estudio Zhao y col. (17) agruparon a los pacientes en categorías que no eran de emergencia (87 pacientes con enfermedad leve) y de emergencia (14 pacientes con enfermedad

grave). Los pacientes del grupo de emergencia tenían una edad mayor que los del grupo que no era de emergencia; sin embargo, la presencia de enfermedad crónica no fue significativamente diferente en los dos grupos, lo que indica que otros factores como la carga viral podrían ser un reflejo de la gravedad de la enfermedad. Cuatro características de imágenes (distorsión de la arquitectura, bronquiectasias por tracción, agrandamiento de los ganglios linfáticos intratorácicos y derrames pleurales) tenían más probabilidades de encontrarse en el grupo de emergencia ($P < 0,05$); además, se apreció una mayor prevalencia de lesiones difusas en los pacientes del grupo de emergencia en relación con el grupo de no emergencia (78,6 % vs 24,1 %). En general, en el estudio estaban presentes características típicas de imagen, como opacidades en vidrio esmerilado (GGO) (86 %), opacidades en vidrio esmerilado mixto (GGO mixto), consolidación (64,4 %) y reticulación (48,5 %). También en la mayoría se encontró un agrandamiento vascular (71,3 %) que podría haber sido causado por una respuesta inflamatoria aguda.

Los hallazgos de los estudios anteriores, donde se destaca el aumento en la frecuencia de consolidación, enfermedad bilateral, mayor compromiso pulmonar total, opacidades lineales, un patrón de “pavimento loco”, aparición del signo del “halo inverso” y distribución pulmonar periférica en pacientes con imágenes de TC durante más tiempo después del inicio de la sintomatología, representa la correlación de la TC con la fisiopatología subyacente del proceso de la enfermedad a medida que se organiza (17,21).

El curso de progresión del patrón de TC es posterior a los parámetros clínicos dentro de las dos primeras semanas de la enfermedad (36); en un estudio realizado por Han y col. (18) se analizó retrospectivamente la evolución de la tomografía computarizada en 17 pacientes dados de alta que habían presentado neumonía COVID-19. La TC de tórax inicial en la primera semana fue anormal en todos los pacientes (100 %). La característica predominante de la TC fue GGO (76,5 %), patrones mal definidos (88,2 %), vasos pulmonares agrandados (70,6 %) afectación principal del parénquima pulmonar periférico (76,5 %) y alteración bilateral (70,6 %). La frecuencia de GGO disminuyó desde la primera

semana (13/17, 76,5 %) a la segunda semana (9/17, 52,9 %), luego aumentó lentamente en la 3ª semana (76,5 %) y la 4ª semana (71,4 %). La consolidación (29,4 %) y el patrón mixto (17,6 %) se observaron en la segunda semana y el patrón mixto alcanzó las proporciones más altas en la cuarta semana en tres (21,4 %) de 14 casos. Las opacidades se localizaron principalmente en las zonas periféricas (13 / 17; 76,5 %), subpleurales (8 / 17; 47,1 %) de los pulmones, y se presentaron como focales (35,3 %) o multifocales (29,4 %) en la 1ª semana y se convirtieron en más difusas en la 2ª (47,1 %) y 3ª semana (58,8 %), luego mostró una extensión reducida en la 4ª semana (50 %).

Las anomalías pulmonares en la TC muestran una mayor gravedad aproximadamente 10 días después del inicio de los síntomas; Pan y col. (19) en su estudio, determinaron cambios en los hallazgos de la TC de tórax asociados con la neumonía COVID-19 desde el diagnóstico inicial hasta la recuperación del paciente. Analizaron la evolución de los pacientes con infección por COVID-19 confirmada, con reacción de cadena de polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) entre el 12 de enero de 2020 y el 6 de febrero de 2020. Se excluyeron los pacientes con enfermedad grave (Ej. Presencia de dificultad respiratoria grave y/o necesidad de oxígeno en cualquier momento durante el curso de la enfermedad). En los primeros 4 días la GGO se presentó en el 75 % de los pacientes; del 5-8 día se presentó patrón de pavimento loco en el 53 %; del 9-13 día se presentó consolidación en el 91 % y después del día 14 disminuyó gradualmente la afectación pulmonar (Figura 2).

Los hallazgos anormales de la TC pulmonar pueden estar presentes incluso en pacientes asintomáticos, y las lesiones evolucionar rápidamente a un patrón de consolidación o predominio de opacidad en vidrio esmerilado difuso dentro de una a tres semanas después del inicio de los síntomas (36). Shi y col. (20) en su estudio incluyeron 81 pacientes, 42 (52 %) hombres y 39 (48 %) mujeres, con edad media de 49,5 años. Todos los pacientes tenían características anormales en las imágenes de TC. Aquellos es estado prodrómico tenían patrón típico con opacidad en vidrio esmerilado, unilateral y multifocal; en los pacientes con una semana de evolución de los síntomas, las lesiones progresaron rápidamente a bilaterales y difusas;

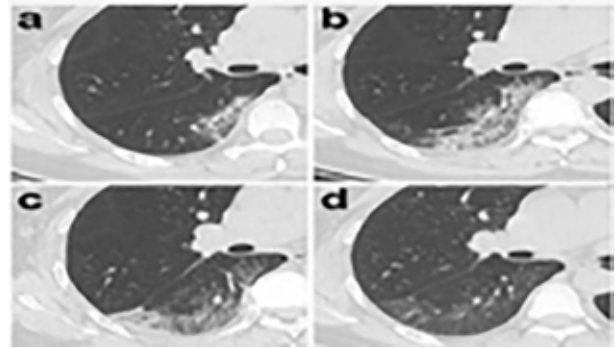


Figura 2. Evolución típica de los hallazgos de la TC en una paciente de 47 años que presenta fiebre persistente (38,8 °C) durante tres días.

(a) En la presentación (día 3), se aprecia una pequeña región de GGO subpleural con consolidación parcial en el lóbulo inferior derecho; (b) el día 7, hubo una región agrandada de GGO con engrosamiento septal inter e intralobulillar superpuesto (patrón de pavimento loco) con consolidación parcial; (c) el día 11, resolución parcial del GGO inicial, con una nueva área de consolidación subpleural; (d) el día 20, se observó resolución continuada con GGO residual mínima y bandas parenquimatosas. Tomado de (14).

en los pacientes con dos semanas de evolución de los síntomas la opacidad en vidrio esmerilado siguió siendo el hallazgo predominante; y en la tercera semana después del inicio de los síntomas las opacidades en vidrio esmerilado y los patrones reticulares fueron el hallazgo de imagen más frecuente.

Bai y col. (21) evaluaron el desempeño de los radiólogos de Estados Unidos (EE.UU.) y China para diferenciar el COVID-19 de la neumonía viral en la TC de tórax. En una muestra de 205 pacientes con neumonía no COVID-19 y 219 pacientes con COVID-19, pudieron apreciar que los pacientes con COVID-19 eran más jóvenes (edad media de 45 frente a 65 años, $P < 0,001$). Además, en comparación con la neumonía no COVID-19, la neumonía COVID-19 tenía una distribución periférica (80 % frente a 57 %, $P < 0,001$), opacidad en vidrio esmerilado (91 % frente a 68 %, $P < 0,001$), opacidad reticular fina (56 % frente a 22 %, $P < 0,001$), engrosamiento vascular (59 % frente a 22 %, $P < 0,001$) y signo de halo inverso (11 % frente a 1 %, $P = 0,005$); pero es menos probable que tengan una distribución central + periférica (14 % frente a 35 %, $P < 0,001$).

$P < 0,001$), derrame pleural (4,1 % frente a 39 %, $P < 0,001$) y linfadenopatía (2,7 % frente a 10,2 %, $P < 0,001$). La evaluación llevo a la conclusión de que los radiólogos de China y Estados Unidos distinguieron el COVID-19 de la neumonía viral en la TC de tórax con una alta especificidad, pero con una sensibilidad moderada.

Al inicio de la pandemia la TC de tórax se consideraba la herramienta principal para la detección del COVID-19 en áreas epidémicas. Ai y col. (22) investigaron el valor diagnóstico y la consistencia de la TC de tórax en comparación con la RT-PCR en COVID-19. Se incluyeron 1 014 pacientes con edad media de 51 años, el 46 % eran hombres (467/1014). 601 tuvieron resultados positivos de RT-PCR y 413 negativos, con una tasa positiva del 59 % (601/1014) (IC del 95 %, 56 %-62 %). De los 601 pacientes con resultados positivos de RT-PCR, el 97 % (580/601) tuvieron TC de tórax positivas. De los 413 pacientes con resultados de RT-PCR negativos, el 75 % (308/413) tuvieron una TC de tórax positiva. En conclusión, el 88 % (888/1014) (IC del 95 %, 86 %-90 %) de los pacientes tuvieron resultados positivos en la TC de tórax, los principales hallazgos fueron GGO (46 %) y consolidaciones (50 %), la mayoría de los pacientes (90 %) con afectación bilateral. Con los resultados de RT-PCR como referencia, la sensibilidad, la especificidad y precisión de la TC de tórax para indicar infección por COVID-19 fueron 97 % (IC del 95 %: 95-98 %), 25 % (IC del 95 %: 22-30 %) y 68 % (IC del 95 %: 65-70 %), respectivamente.

CONCLUSIONES

Después de la revisión de diversos artículos en donde se estudiaron las manifestaciones clínicas de pacientes con COVID-19, se concluye que en los pacientes infectados sintomáticos las principales presentaciones clínicas de la enfermedad serían las siguientes: Fiebre, tos seca, disnea, expectoración y cefalea, y en menor medida diarrea, melenas mialgias y hemoptisis, sin embargo, no existen características clínicas específicas que permitan distinguir el COVID-19 a otras infecciones respiratorias de etiología viral. A su vez, la edad avanzada y algunos hallazgos de laboratorio como LDH y Dímero-D

aumentados, hacen que la sintomatología de la enfermedad empeore, lo que agrava el pronóstico de los pacientes.

En cuanto a los hallazgos en la TC de tórax en pacientes con COVID-19 se estima que la gran mayoría de estos presentan típicamente GGO en algún momento de la historia natural de la enfermedad; la GGO también puede estar acompañada de consolidaciones, afectando principalmente a los lóbulos inferiores, con una distribución principalmente periférica y bilateral en la mayoría de los casos.

Contribución de autoría: todos los autores han colaborado en la búsqueda de los artículos científicos, la revisión crítica del artículo y la aprobación de la revisión final.

Financiamiento: Autofinanciado

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

REFERENCIAS

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4).
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273.
3. Chagla Z, Hota S, Khan S, Mertz D, International H, Community Epidemiology G. Airborne transmission of COVID-19. *Clinical Infect Dis: An official publication of the Infect Dis Soc Am.* 2020.
4. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health.* 2020;8:383.
5. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825.
6. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with

- COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med.* 2020;382(8):727-733.
 8. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect.* 2020;80(4):401-406.
 9. Gil-Rodrigo A, Miro O, Pinera P, Burillo-Putze G, Jimenez S, Martín A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1 000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias: Rev Soc Esp Med Emerg.* 2020;32(4):233-241.
 10. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2081-2090.
 11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
 12. Marín-Sánchez A. Características clínicas básicas en los primeros 100 casos fatales de COVID-19 en Colombia. *Rev Panam Salud Pub.* 2020;44(e87):1-4.
 13. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clinical microbiology and infection: The official publication of the Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(7):948 e1- e3.
 14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
 15. Ke C, Yu C, Yue D, Zeng X, Hu Z, Yang C. Clinical characteristics of confirmed and clinically diagnosed patients with 2019 novel coronavirus pneumonia: A single-center, retrospective, case-control study. *Med Clin.* 2020;155(8):327-334.
 16. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
 17. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of Coronavirus disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *Am J Roentgenol.* 2020;214(5):1072-1077.
 18. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 discharged patients: Comparison of Clinical and Thin-Section computed tomography features during recovery. *Clin Infect Dis: An official publication of the Infect Dis Soc Am.* 2020;71(15):723-731.
 19. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-721.
 20. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434.
 21. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020;296(2):E46-E54.
 22. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):E32-E40.
 23. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med.* 2020;382(8):760-762.
 24. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Internal Med.* 2020.
 25. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-523.
 26. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
 27. Chau NVV, Thanh Lam V, Thanh Dung N, Yen LM, Minh NNQ, Hung LM, et al. The natural history and transmission potential of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Clin Infect Dis: An official publication of the Infect Dis Soc Am.* 2020.
 28. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-207.
 29. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: A model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-677.
 30. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323(18):1775-1776.
 31. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on

- COVID-19 infection fatality rates. *International J Infect Dis: Official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;101:138-148.
32. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Med*. 2020;180(7):934-943.
 33. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e8.
 34. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227.
 35. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-709.
 36. Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L, Islam N, McGrath TA, van der Pol CB, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *The Cochrane Database of Systematic Rev*. 2020;9:CD013639.

Coronary artery aneurysm. Literature review and cases report in Venezuela

Aneurismas de las arterias coronarias. Revisión de literatura e informe de casos en Venezuela

Gastón Silva C¹, Chadi Nasser², Isaubett Yajure M³

SUMMARY

Coronary artery aneurysm (CAA) is an uncommon condition and is defined as dilatation of the coronary artery exceeding 50 % of the reference vessel diameter or more than 1.5 times the diameter of normal adjacent segments or the diameter of the patient's largest coronary artery. The reported incidence of coronary aneurysms ranges from 0.3 % to 5 %, with a predilection to men more than to women, and proximal than to distal segments of the coronary bed. In adults, the most common predisposing condition for CAA is atherosclerotic coronary artery disease. In children, CAAs are typically multiple and associated with Kawasaki disease. The reported incidences in the literature for congenital CAA are wide (1%–30%), so the true incidence remains uncertain. Systemic vasculitis and connective tissue disorders, infectious and iatrogenic causes are also implicated. This is the first report series from a single group of 4 patients (2 females and 2 males) with giant CAA successfully

intervened in Venezuela from 1985 to 2012. The mean age of patients was 46.75 years (21-71 years). Surgical therapy is still the most definitive solution to CAA noting that every approach must be carefully tailored to each case.

Keywords: Coronary artery, aneurysm.

RESUMEN

El aneurisma de arterias coronarias (AAC) es una condición infrecuente que es definida como la dilatación de la arteria coronaria que excede el 50 % del diámetro del vaso de referencia o más de 1.5 veces el diámetro de segmentos normales adyacentes o del diámetro de la arteria coronaria más grande del paciente. La incidencia reportada de los aneurismas coronarios abarca desde el 0,3 % al 5 %, con mayor predilección por los hombres que por las mujeres y, más a segmentos proximales que a distales del lecho coronario. En adultos, la condición predisponente más común para AAC es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias. En niños, los AACs son típicamente múltiples y asociados a la enfermedad de Kawasaki. La incidencia reportada en la literatura para los AAC congénitos es amplia (1 %-30 %), así que la verdadera incidencia permanece imprecisa. También están implicados la vasculitis sistémica y los desórdenes del tejido conectivo, así como las causas infecciosas y iatrogénicas. Esta es la primera serie reportada de un solo grupo quirúrgico de 4 pacientes (2 femeninos y 2 masculinos) con AAC gigantes exitosamente intervenidos en Venezuela desde 1985 al 2012. La edad promedio de los pacientes fue de 46,75 años (21-71 años). El tratamiento quirúrgico sigue siendo la solución más definitiva para los AAC

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.10>

ORCID: 0000-0003-1267-9949¹

ORCID: 0000-0003-0360-0272²

ORCID: 0000-0003-3067-835X³

¹Cardio-vascular surgeon. Titular Professor UCV, Ph.D. on Health Sciences UCV. N.M.A.M.

²Cardio-vascular surgeon.

³Cardio-vascular surgeon.

Autor de correspondencia: Dr. Gastón Silva C.

E-mail: gastonsil@gmail.com

Recibido: 4 de abril 2021

Aceptado: 29 de abril 2021

acotando que cada abordaje debe ser cuidadosamente diseñado para cada caso.

Palabras clave: *Arterias coronarias, aneurismas*

INTRODUCTION

Coronary artery aneurysm (CAA) is an uncommon condition and is defined as dilatation of the coronary artery exceeding 50 % of the reference vessel diameter (1) or more than 1.5 times the diameter of normal adjacent segments or the diameter of the patient's largest coronary artery (2). CAAs were first described by Morgagni in 1761 (3). Years after, the first published description of a coronary artery aneurysm (CAA) appeared in 1812, written by French Physician Dr. Charles Bougon. His patient was a male officer who after returning home from military service suffered 4 years of nocturnal chest pain unresponsive to application of sternal leeches that died at 40 years of age after an abrupt escalation of anginal symptoms; and at autopsy, Bougon found hemopericardium and a ruptured right coronary artery (RCA) aneurysm (4).

They are divided into coronary artery ectasia and aneurysms. Coronary artery ectasias (CAEs) are diffuse and involve 50 % or more of the length of the artery, while coronary artery aneurysms (CAAs) are more focal, involving <50 % of the total length of the vessel (2). CAAs are termed giant if their diameter transcends the reference vessel diameter by greater than four times (1) that is exceeding 20 mm in adults and, 8 mm or a coronary artery Z score ≥ 10 in children (5,6). The biggest CAA described had a maximum diameter of 180 mm (7).

The reported incidence of coronary aneurysms ranges from 0.3 % to 5 %, with predilection to men more than to women, and to proximal than to distal segments of the coronary bed (8). This wide range is likely due to the various reporting methods, with higher incidences found in studies including both CAE and CAA together versus those reporting CAA alone (9).

The right coronary artery is usually the most affected artery (40 %) followed by the left anterior descending (32 %), and the left main being the least affected artery (3.5 %) (10).

Aneurysms are pathologically classified into three groups: atherosclerotic, inflammatory, and noninflammatory. The last category is associated with congenital, inherited, and connective tissue disorders (11).

In adults, the most common predisposing condition for CAA is atherosclerotic coronary artery disease. In children, CAAs are typically multiple and associated with the systemic inflammation of Kawasaki disease. The range of reported incidences in the literature for congenital CAA is wide (1 %–30 %), and therefore, the true incidence remains uncertain. Immune-mediated factors and genetic susceptibilities are implicated in several diseases associated with CAAs, including systemic vasculitis and connective tissue disorders (11). A concomitant thoracic or abdominal aortic aneurysm may be found, which usually is clinically silent (12). Infections and iatrogenic events such as cardiac catheterization are also well-recognized but unusual causes and are actually pseudoaneurysms. Both forms result from a defect in the media (traumatic or inflammatory, respectively) that results in extravasation of blood, along with a fibrous adventitial reaction that walls off the hemorrhage (13-15). Infectious ("mycotic") aneurysms are associated with endocarditis and other conditions predisposing to bacteremia. Histopathologically, infectious aneurysms show acute inflammation and fibrin deposition, along with organisms, findings similar to those in infectious endocarditis (12).

In pathologic autopsy series, CAAs are highly represented by ACAAs, which account for 73 %–90 % of CAAs (16,17). Between one-half and two-thirds of hearts with CAAs have multiple aneurysms. Almost all patients have severe atherosclerosis, with more than 75 % luminal area narrowing of at least one epicardial artery. The CAAs themselves show atherosclerotic change with superimposed thrombosis. Medial thinning is a characteristic and is implicated in the pathogenesis of CAAs (16,17). The fact that atherosclerosis is far more common than aneurysms has led to the theory that a second superimposed inflammatory process exists that results in aneurysms secondary to atherosclerosis (17). Atherosclerotic change can also be superimposed on inflammatory aneurysms, for example, those caused by

Takayasu arteritis (18).

CAAs are frequently reported following brachytherapy due to the late effect of adaptive remodeling, and drug-eluting stent implantation due to the impaired intimal healing effects of the antiproliferative agents (19-21). It has to be noted that there have been fewer published reports of CAA formation following second and third generation stent implantation (22,23). Whether this represents a reporting bias versus a true improvement with newer stents remains unknown and requires further investigation. There has been, nevertheless, a concerning number of reports of CAA following PCI with biodegradable stents (24-27).

The symptoms and complications of CCAs may be due to mass effect on adjacent cardiac structures, vasospasm, thrombosis, and/or embolism. Fistula formation occurs when vascular inflammation associated with the CAA causes erosion into adjacent cardiac structures (11). The presence of concomitant obstructive atherosclerotic disease can result in both effort angina or acute coronary syndrome (9) as well as other critical consequences besides myocardial ischemia or infarction, which includes arterial rupture and hemopericardium (11).

Coronary angiography remains the most commonly used imaging modality to assess ectatic or aneurysmal coronary arteries. However, delayed antegrade contrast filling, segmental backflow, and contrast stasis in the dilated coronary segment often hamper optimal imaging during angiography (28). In these cases, intravascular ultrasound (IVUS) can be extremely helpful; it provides better delineation of vessel wall structures and helps to distinguish between true aneurysm, pseudoaneurysm, and segments with aneurysmal appearance due to plaque rupture or adjacent stenosis. IVUS can also accurately size the CAA and/or any adjacent stenosis and allows proper stent sizing if PCI is planned. Coronary computed tomography is gaining popularity in the assessment of these patients because it allows more accurate evaluation of the aneurysm size and degree of thrombus and calcification than invasive angiography (29). Computed tomography is particularly helpful in patients with giant CAA and those with saphenous vein grafts active (SVGA) because it avoids the

pitfalls of luminal angiography and provides a precise assessment of mechanical complications of these aneurysms, but a CAA may even be identified at chest radiography, transthoracic echocardiography, or magnetic resonance (MR) imaging. Depending on the clinical scenario and the imaging findings, a CAA may require medical management or more invasive procedures, including (a) the placement of a percutaneous stent or coil devices or (b) coronary artery bypass surgery (11).

Percutaneous treatment of CAA brings certain practical challenges because there are no covered stents that are specifically designed for their treatment. Several stent graft systems have been used off-label to exclude CAA. Proper sizing of the CAA is key to reducing the risk of stent thrombosis and migration (30) but partially thrombosed CAA can result in underestimation of the true size and true extension of the aneurysm, making an accurate assessment of the stent's landing zone difficult. In long aneurysmal segments, several overlapping stents are often needed to cover the full length of the aneurysm (9,31,32).

It is important to note that covered stents are stiff and are delivered via large coronary guiding catheters or introducer sheaths, this increases the risk of procedural complications (stent migration, dissection, perforation, and so on), especially in tortuous or calcified vessels, with fear of side branch compromise or worst, limited access to them leaving a persistent leak into the aneurysm sac. In such cases where covered stent placement is not possible, the stent-assisted coil embolization technique can be used (9).

The ideal surgical approach must be individually tailored for every patient. Although most of the reviewed references report single cases (33-35), there are several articles reporting case series of various patients successfully intervened. Operative therapy for CAA may include aneurysm ligation, resection, patch closure, or marsupialization with interposition graft (36). The most common surgical practice is, however, to open the CAA, suture its afferent and efferent vessels, and finish with bypass grafting when necessary (37,38).

CASES REPORT

Clinical features of 4 patients (2 females and 2 males) with coronary artery aneurysms are

presented in Table 1. The mean age of patients was 46.75 years (21-71 years).

Table 1
Cases of coronary artery aneurysm

Case	Age	Date	Sex	Cause	Origin of CAA	Fistula	Additional procedures			
							1	2	3	4
1	21	8/14/1985	F	Congenital	RCA	RV		CAAPC	AVR	
2	46	5/7/1997	M	Atherosclerotic	RCA + LAD + Cx		CABG x 4			
3	71	5/21/1997	M	Atherosclerotic	RCA		OPCABG x 1			AAA Repair
4	49	10/3/2012	F	Congenital	RCA + LAD + Cx		CABG x 4			

CAA, Coronary artery aneurysm; RCA, right coronary artery; RV, right ventricle; CAAPC, coronary artery aneurysm patch closure; AVR, aortic valve replacement; LAD, left anterior descending coronary artery; Cx, Circumflex; CABG, coronary artery bypass grafting; OPCABG, off-pump coronary artery bypass grafting; AAA, abdominal aortic aneurysm.

In case 1, the patient had a gigantic right coronary artery aneurysm (see Figure 1) fistulized to the right ventricle that produced a theft in the distal circulatory bed, also produced an Aortic insufficiency due to leaflet asymmetry because of a gigantic RCA ostium of 2cm (see Figure

2). In this case, direct closure of the RV fistula was performed with a couple of pledged sutures followed by AVR with a mono disc mechanical prosthesis and RCA ostium closure with a dacron patch (see Figure 3). No CABG was needed distally because of retrograde inflow from LAD.



Figure 1.
Drawings by Dr. Mario Duran.



Figure 2.



Figure 3.

CORONARY ARTERY ANEURYSM

In case 2, the patient had small proximal CAA in RCA and distal to left main bifurcation (LAD and Circumflex) that required proximal and distal ligation (afferent and efferent), followed by a distal confection of CABG comprised of the left internal thoracic artery (LITA) to diagonal and saphenous vein graft (SVG) to LAD, Obtuse marginal (OM) and RCA.

In case 3, there was only one CAA emerging from RCA. The aneurysm was proximally and distally ligated and a reverse saphenous vein graft (SVG) bypass of the pump was used to assess

the lesion plus infrarenal AAA resection with aorto-aortic dacron bypass.

Case 4 was a female patient who presented with angina and underwent to coronary angiogram finding multiple CAA (see Figure 4) in LM (A), LAD and Diagonal (B) and Cx (C) with significant obstructive coronary artery disease, late filling of a gigantic CAA partially thrombosed in the left territory (D), RCA (E1) and late filling of multiple gigantic CAA (E2) which filled by reflux from LAD. Coronary angiotomography was performed (see Figure 5) with tridimensional reconstruction (see Figure 6).

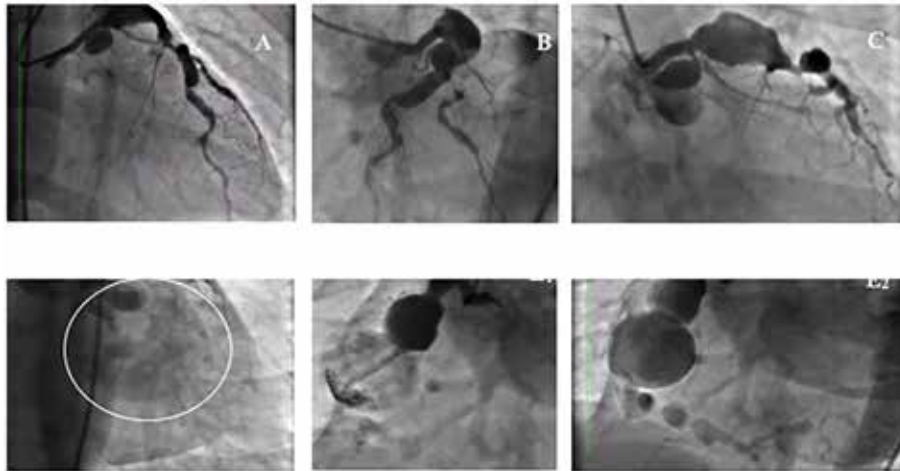


Figure 4. Photography series 1. Diagnostic Angiogram series. Note late filling inside RCA.

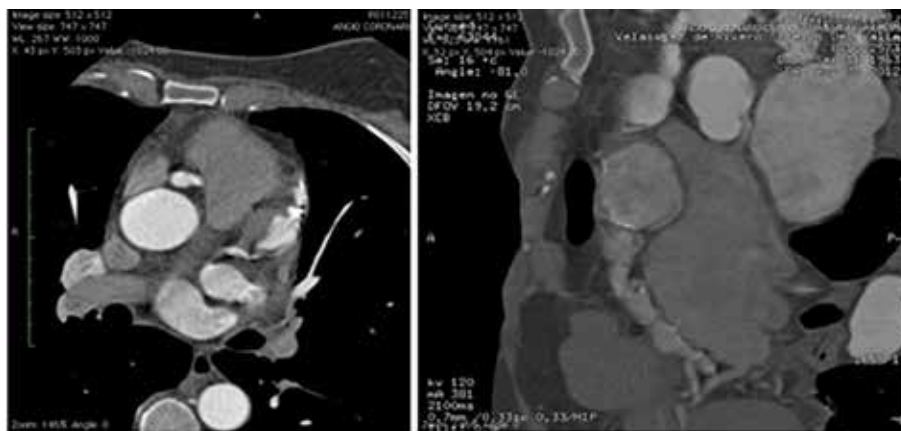


Figure 5. Photography series 2. Diagnostic AngioTomography series.



Figure 6. Photography series 3. Diagnostic AngioTomography series with tridimensional reconstruction.

Photographs from surgical findings showed multiple aneurysms in both territories, right and

left (see Figure 7), where ligation and CABG were performed on the pump (see Figure 8).



Figure 7. Photograph series 4. Surgical findings. White circles signal coronary aneurysms.

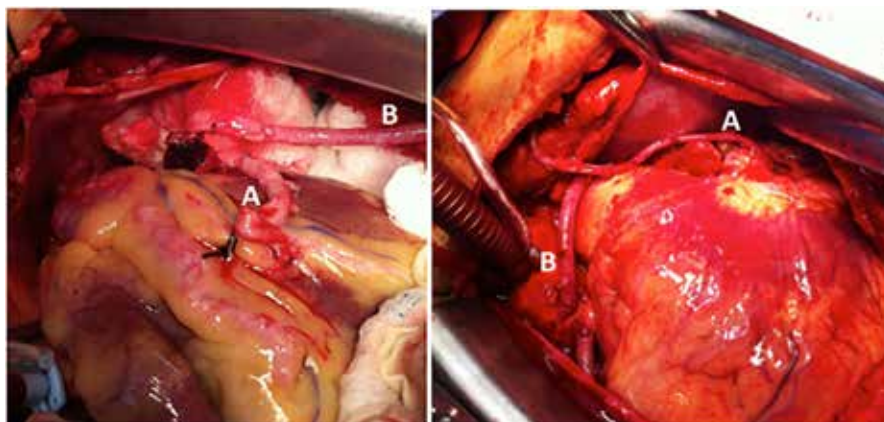


Figure 8. Photograph series 5. CABG with LITA (letter A in white) and SVG (letter B in white).

The postoperative evolution of these four patients was satisfactory and expected for any patient with coronary atherosclerotic or thrombotic submitted to CABG.

DISCUSSION

Coronary artery aneurysm is an uncommon disease, although it has been diagnosed with increasing frequency thanks to the advent of coronary angiography, moreover, giant coronary artery aneurysm is rarely seen. This is the first report series, from a single surgical group, were from 3 469 patients submitted to cardiac surgery for the main author, only 4 patients with giant coronary artery aneurysm were found in Venezuela in the period comprised from 1985 to 2012 which represents an 0.11 % incidence while other authors (38) had a smaller incidence (0.01 %) with a larger number of patients intervened (only 6 patients with CAA of 30 268 cardiac surgical cases)

The most common causes of CAA were seen in this case review, concordant with international literature been congenital and atherosclerosis the main causes.

Surgical therapy is still the most definitive solution to CAA noting that every approach must be carefully tailored to each case, mainly because allows the proximal and distal ligation of the aneurysmal sac, preventing the continued growing and rupture of CAA and distal embolism and consecutive acute coronary syndrome.

REFERENCES

1. Sheikh A, Hailan A, Kinnaird T, Choudhury A, Choudhury A, Smith D. Coronary Artery Aneurysm: Evaluation, Prognosis, and Proposed Treatment Strategies. *Heart Views*. 2019;20(3):101-108.
2. Nikolaidou C, Vassiliou V, Watson W. Coronary artery aneurysms—a truly rare entity or simply unrecognized so far?. *Oxford Medical Case Reports*. 2019;3.
3. Morgagni G. De sedibus et causis morborum: Lib III. Venezia, 1761. The seats and causes of diseases investigated by anatomy. (Translated by B. Alexander). 1769;3(54).
4. Jarcho S. Bougon on coronary aneurysm (1812). *Am J Cardiol* 1969;24(4):551-553.
5. Díaz-Zamudio M, Bacilio-Pérez U, Herrera-Zarza M, Meave-González A, Alexanderson-Rosas E, Zambrana-Balta G, et al. Coronary artery aneurysms and ectasia: Role of coronary CT angiography. *Radiographics*. 2009;29:1939-1954.
6. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:927-999.
7. Gupta A, Devagorou V, Makhija N. Giant congenital coronary aneurysm of the left anterior descending artery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58:368-369.
8. Manginas A, Cokkinos D. Coronary artery ectasias: Imaging, functional assessment, and clinical implications. *Eur Heart J*. 2006;27:1026-1103.
9. Kawsara A, Núñez-Gil I, Alqahtani F, Moreland J, Rihal C, Alkhouli M. Management of Coronary Artery Aneurysms. *JACC. Cardio Interventions*. 2018;11(13):1211-1223.
10. Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 1997;40:77-84.
11. Jeudy J, White C, Kligerman S, Killam J, Burke A, Sechrist J, Shah A, et al. Spectrum of Coronary Artery Aneurysms: From the Radiologic Pathology Archives. *RadioGraphics*. 2018;38:1. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170175>.
12. Karabulut A. Large coronary aneurysm may indicate concomitant asymptomatic huge thoracic aortic aneurysm. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2(2):65-67.
13. Burke A, Aubrey M, Alexiev B, Tavora F. Practical thoracic pathology: Diseases of the lung, heart, and thymus. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer; 2017.
14. Antoniadis A, Chatzizisis Y, Giannoglou G. Pathogenetic mechanisms of coronary ectasia. *Int J Cardiol*. 2008;130(3):335-343.
15. Goldblatt J, Doi A, Negri J, Nanayakkara S, McGiffin D. Mycotic pseudoaneurysms of the coronary arteries. *J Card Surg*. 2015;30(7):555-559.
16. Virmani R, Robinowitz M, Atkinson J, Forman M, Silver M, McAllister H. Acquired coronary arterial aneurysms: an autopsy study of 52 patients. *Hum Pathol*. 1986;17(6):575-583.
17. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(5):823-828.
18. Suzuki H, Daida H, Tanaka M, Sato H, Kawai S, Sakurai H, et al. Giant aneurysm of the left main coronary artery in Takayasu aortitis. *Heart*. 1999;81(2):214-217.
19. Bavry A, Chiu J, Jefferson B, Karha J, Bhatt D, Ellis S, et al. Development of coronary aneurysm after drug-eluting stent implantation. *Ann Intern Med*.

- 2007;146:230-232.
20. Aoki J, Kirtane A, Leon M, Dangas G. Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2008;1:14-21.
 21. Condado J, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, González J, Burger B, et al. Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans. *Circulation.* 1997;96:727-732.
 22. Kim U, Seol S, Kim D, Kim DK, Jang JS, Yang TH, et al. Clinical outcomes and the risk factors of coronary artery aneurysms that developed after drug-eluting stent implantation. *Circ J.* 2011;75:861-867.
 23. Gadepalli R, Rayidi G, Pramod G, Srivastava S, Venkata Balakrishna S. A case of early development of giant coronary artery aneurysms after drug-eluting stents implantation: An unpredictable menace. *Interv Med Appl Sci.* 2017;9:47-50.
 24. Timmers L, Lim Y, Tan H, Low A. Coronary aneurysm without malapposition after bioresorbable vascular scaffold implantation. *Euro Intervention.* 2016;12:60.
 25. LaManna A, Mangiameli A, Capodanno D, Longo G, Sgroi C, Tamburino C. Managing bioabsorbable vascular scaffold failure: Combined scaffold restenosis and late-acquired coronary aneurysm treated with self-expandable stent. *Can J Cardiol.* 2015;31:691.e1-691.e3.
 26. Varghese S, Lauer B, Ohlow M. Coronary artery aneurysm after everolimus-eluting bioabsorbable vascular scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:e23-e25.
 27. Lee W, Chung W, Fang H, Wu C. Coronary artery aneurysms formation within everolimus-eluting stents and bioresorbable vascular scaffolds. *Int J Cardiol.* 2016;206:58-60.
 28. Manginas A, Cokkinos D. Coronary artery ectasias: Imaging, functional assessment and clinical implications. *Eur Heart J.* 2006;27:1026-1031.
 29. Murthy P, Mohammed T, Read K, Gilkeson R, White C. MDCT of coronary artery aneurysms. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:S19-S20.
 30. Kaneko U, Kashima Y, Hashimoto M, Fujita T. Very late stent migration within a giant coronary aneurysm in a patient with Kawasaki disease: Assessment with multidetector computed tomography. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:1799-1800.
 31. Cereda A, Tiberti G, Pera I, Cantù E, Ferri L, Savonitto S, et al. A giant coronary artery aneurysm treated using multiple overlapping covered stents. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:e127-e128.
 32. Jurado-Roman A, Lozano-Ruiz-Poveda F, Lopez-Lluya M, Sanchez-Perez I. Reconstruction of right coronary artery with 2 giant aneurysms in series using 3 overlapped covered stents. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10:1060-1062.
 33. Hernández-Mejía B, Espinoza-Saquicela E. Giant right coronary artery aneurysm. Case report. *Case Reports.* 2020;6(1). <http://dx.doi.org/10.15446/cr.v6n1.82446>
 34. Pasha A, Jokerst C, Janardhanan R. Myocardial Infarction Related to a Coronary Artery Aneurysm. *Ame J Med.* 2015;128:2.
 35. Carvajal C, Mor J. Aneurisma de arteria coronaria. *Rev Colomb Cardiol.* 2005;12:2.
 36. Singh S, Goyal T, Sethi R, Chandra S, Devenraj V, Kumar Rajput N, et al. Surgical treatment for coronary artery aneurysm: A single-center experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:632-636.
 37. Izumi K, Hisata Y, Hazam S. Surgical repair for a coronary-pulmonary artery fistula with a saccular aneurysm of the coronary artery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:194-197.
 38. Li D, Wu Q, Sun L, Song Y, Wang W, Pan S, et al. Surgical treatment of giant coronary artery aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:817-821.

COVID -19 and pregnancy: epidemiology and clinical evolution

COVID-19 y embarazo: epidemiología y evolución clínica

Paulino Vigil-De Gracia¹, Carlos Cabrera², Pedro Faneite³, Cesar Cuadra⁴, Alexandra Rivero Fraute⁵

SUMMARY

The relationship of COVID-19 and pregnancy implies a novel clinical condition, information regarding the true medical picture is currently being collected. The present work aims to carry out a review of the most prominent publications on COVID-19 and Pregnancy: epidemiology and clinical evolution based on currently available evidence. The risk of infection in the pregnant woman, clinical findings, infection by gestation trimester and risks, risk of perinatal death, cesarean section and delivery, and finally maternal risk of admission to intensive care, mechanical ventilation, and death are summarized.

Keywords: COVID-19, gestation, clinic, epidemiology.

RESUMEN

La relación del COVID-19 y embarazo implica una condición clínica novedosa, actualmente se está recabando información relativo al verdadero cuadro médico. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de las publicaciones más destacadas sobre COVID-19 y Embarazo: epidemiología y evolución clínica basada en las evidencias actuales disponibles. Se resume el riesgo de infección de la embarazada, hallazgos clínicos, infección por trimestre de gestación y riesgos, riesgo de muerte perinatal, cesárea y parto, y finalmente riesgo materno de admisión a cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte.

Palabras clave: COVID-19, gestación, clínica, epidemiología.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.11>

ORCID: 2-1494-3664¹

ORCID: 2-3133-5183²

ORCID: 3-1924-7663³

ORCID: 1-7581-0495⁴

ORCID: 3-3171-6100⁵

¹MD. Medicina materno fetal, Complejo Hospitalario Dr. AAM Caja de Seguro Social. Investigador distinguido del Sistema Nacional de Investigación, SENACYT Panamá.

²MD Ph D, M. Sc en Bioética, Especialista en Docencia en

Educación Superior. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal, Universidad Central de Venezuela.

³MD. PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología.

⁴M.Sc Microbiología. Profesor de posgrado microbiología clínica, Universidad de Los Andes. CORPOGEN Nicaragua

⁵Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. UCV. Coordinadora del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela,

E-mail: pvigild@hotmail.com

Recibido: 28 de marzo 2021

Aceptado: 25 de abril 2021

INTRODUCTION

Coronavirus disease causal agent of acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2), known as COVID-19, has had a devastating impact on society in its first year, especially on health and the world economy (1,2).

At the end of the first year with this pathology, we have learned a lot about the epidemiology, clinic, and the damage generated in different organs and their mechanism of death. About pregnancy and COVID-19, we have learned during this first year about the associated complications such as pre-eclampsia, prematurity, risk of hospitalization, a greater possibility of admission to an intensive care unit, greater possibility of invasive ventilation, and greater risk of death (3). We are shown that its evolution is less serious than other respiratory diseases caused by coronavirus such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and the Middle East respiratory syndrome (MERS) (4). High frequencies of obstetric resolution by cesarean section, premature deliveries, ruptures of membranes, and other complications have been associated with COVID-19. From the neonatal aspect, prematurity, low birth weight, and pneumonia are the most frequent findings (4,5), vertical transmission has not been confirmed with certainty (6), and perinatal transmission, although probable is infrequent, in addition to its impact on neonatal health It is of mild evolution (7).

The present research aims to review the most prominent publications on COVID-19 and pregnancy: epidemiology and clinical evolution. With this purpose, a literature review during the period from March 2020 to March 2021 was made with terms like epidemiology, systematic review, pandemic, and treatment combined with Sars-CoV-2 and COVID-19, including all texts and articles as well protocols and updates from major health organizations. Also, we have selected the referenced material from the PUBMED, LILACS, and Google Scholar databases during the same period. Data on the placenta, perinatal findings, maternal treatment, and vaccines will be presented in other articles.

INFECTION RISK IN PREGNANT WOMEN

As clinicians and for public health it is necessary to know the greater or lesser group risk of the population. Few analyzes or studies have been carried out looking for the association between pregnant and non-pregnant women and their respective risk of acquiring SARS-CoV-2 infection. A study carried out in the state of Washington, USA evaluated the existence of risk in reproductive age. The study was carried out in adults between march and June 2020, in patients with confirmed SARS-CoV-2. 240 pregnant women and 15 238 non-pregnant women were studied and a major number of infections in pregnant women was demonstrated with a RR of 1.7 (1.3-2.3) with almost no symptoms or oligo paucity symptomatic (8). More research is required from different areas to have a greater precision of the risk of infection in the pregnant woman, however, due to the conditions and susceptibility of the pregnant woman, we can conclude that there is a greater risk of acquiring the infection in this population.

CLINICAL FINDINGS

The clinical manifestations are the first signs of the existence of SARS-CoV-2 infection; however, many infected patients do not present clinical findings. The different clinical studies of pregnant women infected with COVID-19 show that between 40 and 80 % of pregnant women are asymptomatic (9). In those with symptoms, the most frequent are fever in about 40 %, cough in 39 %, dyspnea at 19 %, myalgia, ageusia, and diarrhea in between 7 and 15 % of patients (Table 1). In general, the symptoms and signs are like the non-pregnant population, however, based on published studies, there is a higher percentage of asymptomatic patients in pregnant women with COVID-19.

Infection per trimesters and risks associated

Precise the impact of COVID-19 over pregnancy is needed, according to the stage or trimester of the infection, to create a maternofetal outcome. In the first trimester, some case reports tried to show an association between first-

Table 1
Frequently clinical findings

Symptoms	% (range al 95 %)
Asymptomatic	40-80
Fever	40 (31-49)
cough	39 (31-47)
Dyspnea	19 (13-26)
Ageusia	15 (0.0-41)
Myalgia	10 (5-17)
Diarrhea	7 (5-9)

trimester infection and abortion, however, it is a fact that it can be co-incident, with an incidence of 9 % abortions in COVID-19 women vs 11 % in a general population (10).

For the possible association, the study carried out in Barcelona, Spain between March and May 2020 is analyzed (11). They studied 1,908 pregnant women with a negative test for SARS-CoV-2 infection and 317 pregnant women with a positive test. There were no significant differences in obstetric complications in those diagnosed in the first half of pregnancy between infected (1.4 %) and non-infected (1.9 %), and during the second half of pregnancy also (11). One of the biggest questions is: there is an association between abortions and SARS-CoV-2 infection? This same study shows us that the percentage of abortions in the group without infection was 1.9 % and in the infected group 1.4 %, without significant difference, so, there is no association between infected in the first half of pregnancy and abortions. Likewise, no increase in fetal anomalies has been shown in evaluations or altered ultrasound markers in the first trimester (11).

In the third trimester, a higher frequency of prematurity possibly induced by the maternal condition and indication of the treating physicians and not a product of the disease itself has been observed (4,5). Even some studies show no differences (11). Possibly, the two obstetric findings associated with COVID-19 are premature rupture of membranes and pre-eclampsia, further research is required to define these associations (4,5,12,13).

Perinatal death risk

From the beginning of the pandemic and the appearance of pregnant women infected with SARS-CoV-2, arose the question about the possibility of a greater number of abortions, fetal demise, stillborn, of the greater possibility of intra-uterine or postnatal death, as occurred with previous infections by other coronaviruses (4,5). Some case series and case presentations show us a possible association between SARS-CoV-2 infection and higher perinatal mortality (14). However, studies with a large number of pregnant women infected and not infected with the virus are necessary to be able to conclude. Therefore, a systematic review and meta-analysis were carried out on published articles, (15) where both groups of patients were evaluated. The final analysis finds out 728 pregnant women with COVID-19 and 3 836 uninfected pregnant women, fetal mortality was 1.1 % (8/728) in infected pregnant women and 1.1 % (44/3 836) among non-infected. Infected, without statistically significant difference. A similar analysis was made with neonatal mortality and no differences were found.

With current publications, we can conclude that there is no increased risk of intrauterine or neonatal death in pregnant women infected by SARS-CoV-2.

Caesarean and delivery

Since the beginning of the pandemic and with the first reports made in China, extremely high frequencies of cesarean section 16 have been observed, with case series reaching close to 90 % of cesarean section. As more was known about the disease, the frequencies of cesarean sections have decreased, however, they remain above 50 %. The cesarean section technique does not change in patients with COVID-19, however, all the team involved must take all necessary precautions, avoid generating aerosols, and full use of personal protective equipment.

Attention to delivery represents a time of great risk of contamination for the care team. During labor, more particles or droplets of aerosols contaminated with the virus will be generated because of screaming, pushing by the patient, and many voluntarily or involuntarily remove the mask, which increases the risk of contamination.

This leads us to recommend that we have the least number of professionals in the labor of these patients, only the necessary ones. In addition, all precautions must be taken, and personal protective equipment always used correctly. As few vaginal exams as possible should be done, membranes should not be ruptured, and oxygen should only be used if strictly necessary. There are devices for the administration of oxygen that generate some turbulence and could produce aerosols with risk of contamination, therefore, it is preferable not to use these devices.

The existence of COVID-19 in a pregnant woman is not an indication for cesarean section, labor did not increase the maternal risk and it has not shown an increased risk of neonatal contamination. There is a theoretical risk of greater neonatal contamination due to passage through the vaginal canal, perianal contact, and environmental exposure where the mother possibly generated aerosols contaminated with the virus. However, this has not been proven, few newborns are infected and those who do become infected do very well.

Maternal risk of admission to intensive care, mechanical ventilation, and death

We have already demonstrated that a pregnant woman has a higher risk of acquiring the SARS-CoV-2 infection (8) and the infection possibility is not affected by gestational age (10). It is necessary to know the COVID-19 risk severity or mortality associated with it. These risks have been extensively addressed by many publications. The largest number of patient reports was made by the disease control center in the USA, between January and October 2020, 23 434 pregnant women infected with SARS-CoV-2 and 386 028 non-pregnant were included (3). The analysis allows us to conclude that the risk of entering an intensive care unit for a pregnant woman with COVID-19 is three times more than for the nonpregnant, 3.0 (2.6-3.4). In addition, invasive ventilation risk is 2.9 times higher than a non-pregnant woman. The maternal mortality risk with COVID-19 is also 1.7 times higher than in non-pregnant women, 1.7 (1.2-2.4) (3). More admission to intensive care units and more invasive ventilation was also corroborated in a

recent study, however, this review did not find significant differences in mortality, although the percentage of maternal death was higher (15).

The existing evidence shows us that pregnant women infected with SARS-CoV-2 have a higher risk of serious complications (17-21) and even death when compared to non-pregnant women of reproductive age referring to symptomatic disease and pulmonary compromise.

CONCLUSIONS

Based on the bibliography consulted and the evidence at present, we can present the following conclusions:

1. In relation to the risk of infection in the pregnant woman: due to the conditions and susceptibility of the pregnant woman, we can conclude that there is a greater risk of acquiring the infection in this population, a question to be corroborated with other studies.
2. Clinical findings: in general, the symptoms and signs are similar to the non-pregnant population, however, based on published studies, there is a higher percentage of asymptomatic patients in pregnant women with COVID-19.
3. Infection by trimester of gestation and risks: currently there is no statistically firm association between the various repercussions attributed to COVID-19.
4. Risk of perinatal death: there is no increased risk of intrauterine or neonatal death in pregnant women infected by SARS-CoV-2.
5. Cesarean section and delivery: the existence of COVID-19 in a pregnant woman is not an indication for cesarean section, labor did not increase maternal risk and it has not shown a greater risk of neonatal contamination. Necessary precautions are highly recommended, avoid generating aerosols and full use of personal protective equipment.
6. Maternal risk of admission to intensive care, mechanical ventilation, and death: these

pregnant women have a higher risk of serious complications and even death when compared to non-pregnant women of reproductive age.

REFERENCES

1. Wang R, Luo X, Liu F, Luo S. Confronting the threat of SARS-CoV-2: Realities, challenges, and therapeutic strategies (Review). *Exp Ther Med.* 2021;21(2):155.
2. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA. COVID-19: An overview and a clinical update. *World J Clin Cases.* 2021;9(1):8-23.
3. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong Van T, et al. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status — United States, January 22–October 3, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(44):1641-1647.
4. Mullins E, Evans D, Viner RM, O’Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(5):586-592.
5. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S, Mondoni M, Piana A, Dessole F, et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:543-558.
6. Wang C, Zhou YH, Yang HX, Poon LC. Intrauterine vertical transmission of SARS-CoV-2: What we know so far. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(6):724-725.
7. Vigil-De Gracia P, Luo C, Epifanio Malpassi R. Perinatal transmission with SARS-CoV-2 and route of pregnancy termination: a narrative review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-5.
8. Lokken EM, Taylor GG, Huebner EM, Vanderhoeven J, Hendrickson S, Coler B, et al. Higher SARS-CoV-2 Infection rate in pregnant patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;11:S0002-9378(21)00098-3.
9. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. For PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320.
10. Wong Y P, Khong T Y, Tan G C. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics* 2021;11:94.
11. Crovetto F, Crispi F, Llurba E, Pascal R, Larroya M, Trilla C, et al. Kids Corona Pregnancy COVID-19 group. Impact of SARS-CoV-2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis.* 2021;8:ciab104.
12. la Cour Freiesleben N, Egerup P, Hviid KVR, Severinsen ER, Kolte AM, Westergaard D, et al. SARS-CoV-2 in first trimester pregnancy: A cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(1):40-47.
13. Coronado-Arroyo JC, Concepción-Zavaleta MJ, Zavaleta-Gutiérrez FE, Concepción-Urteaga LA. Is COVID-19 a risk factor for severe preeclampsia? Hospital experience in a developing country. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:502-503.
14. Kalinka J, Wielgos M, Leszczynska-Gorzela B, Piekarska A, Huras H, Sieroszewski P, et al. COVID-19 impact on perinatal care: Risk factors, clinical manifestation and prophylaxis. Polish experts’ opinion for December 2020. *Ginekol Pol.* 2021;92(1):57-63.
15. Richtmann R, Torloni MR, Oyamada Otani AR, Levi JE, Crema Tobará M, Almeida Silva C, et al. Fetal deaths in pregnancies with SARS-CoV-2 infection in Brazil: A case series. *Case Rep Women’s Health.* 2020;27: e00243.
16. Huntley B, Mulder IA, Di Mascio D, Vintzileos WS, Vintzileos AM, Berghella V, et al. Adverse Pregnancy Outcomes Among Individuals with and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2021;137(4):585-596.
17. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111.e1-111.e14.
18. Molteni E, Astley CM, Ma W, Sudre CH, Magee LA, Murray B, et al. Symptoms and syndromes associated with SARS-CoV-2 infection and severity in pregnant women from two community cohorts. *Sci Rep.* 2021;11:6928.
19. Chmielewska B, Barratt I, Townsend R, Kalafat E, van der Meulen J, Gurol-Urganci I, et al. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2021;31:S2214-109X(21)00079-6.
20. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos NS, et al. Maternal and Neonatal Characteristics and outcomes of COVID-19 in Pregnancy: An overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(2):596.
21. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women with and without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr.* Published online April 22, 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021;1050.

Endometriosis diagnosis and medical treatment: Present and future

Endometriosis diagnóstico y tratamiento médico: presente y futuro

José T. Núñez Troconis

SUMMARY

The objective was to review the different diagnostic methods and medical treatments for endometriosis. It was reviewed the Latin-American and international bibliography using the Pub-Med, Google Scholar, Springer, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc, and Latindex web sites. The searches included the key-words: endometriosis, endometriotic, endometrial and ectopic endometrium, angiogenesis, angiogenesis and endometriosis, endometriosis and medical treatment, endometriosis and new treatment, GnRH agonist and antagonists, aromatase inhibitors, selective progesterone receptor modulators, anti-TNF α , antiangiogenic factors, and statins. Publications from 1970 to May 2020 were reviewed. Endometriosis is a disease that is still poorly understood. It is a complicated multifactorial syndrome and a common and painful pathology that affect women of reproductive age. Also, it is considered a debilitating

disease that impacts the quality of life of an adult and adolescent patient. Diagnostic delays are common and may lead to a decline in reproductive potential and fertility. It was reviewed and analyzed the etiology, the risk factors, and the different mechanisms that have been mentioned and studied about its pathogenesis. Also, we reviewed the non-invasive, semi-invasive diagnostic methods that could be used in the future. Likewise, we analyzed the different types of treatment based on its pathogenesis.

Keywords: Endometriosis, treatment, diagnostic methods, biomarkers, risk factors, epidemiology, pathogenesis.

RESUMEN

El objetivo fue revisar los diferentes métodos de diagnóstico y tratamientos para la endometriosis. Para ello fue revisada la bibliografía Latinoamericana e internacional usando los sitios electrónicos the PubMed, Google Scholar, Springer, the Cochrane Library, Embase, Scielo, Imbiomed-L, Redalyc and Latindex. La búsqueda se basó mediante el uso de las palabras claves: endometriosis, endometrio endometriótico, de cavidad endometrial y ectópico, angiogénesis, angiogénesis y endometriosis, endometriosis y tratamiento médico, endometriosis y nuevos tratamientos, agonistas y antagonistas de la GnRH, inhibidos de la aromatasa, moduladores selectivo del receptor de la progesterona, anti-TNF α , factores antiangiogénico y estatinas. Se revisaron los años comprendidos entre 1970 y mayo 2020. La endometriosis es una enfermedad poco entendida. Es un complicado síndrome multifactorial y una patología dolorosa común que afecta a la mujer en

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.12>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-7265>

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia
Maracaibo, Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional de la
Academia Nacional de Medicina No 37. Miembro Emérito
de la Academia de Medicina del Zulia.

E-mail: jtnunezt@gmail.com; jtnunezt@outlook.com

Recibido: 29 de julio 2020

Aceptado: 22 de febrero 2021

edad reproductiva. También, es considerada como una enfermedad debilitante por el impacto que produce en la calidad de vida de las pacientes adultas y adolescentes. El retardo en el diagnóstico es frecuente y puede llevar a retardar el potencial de fertilidad y reproducción. Se revisó y analizó la etiología, los factores de riesgo y los diferentes mecanismos que han sido mencionados y estudiados sobre la patología. También, se revisó los métodos de diagnóstico no invasivos/semi-invasivos que podrían ser usados en el futuro. Asimismo, se analizó los diferentes tipos de tratamiento basados en su patología.

Palabras clave: *Endometriosis, tratamiento, métodos de diagnóstico, biomarcadores, factores de riesgo, epidemiología, patología.*

INTRODUCTION

The main purpose of endometriosis management is alleviating pain associated with the disease. This can be achieved surgically or medically, although in most women a combination of both is required. Long-term medical treatment is needed in most women; unfortunately, in most women, pain symptoms recur between 6 months and 12 months once treatment is stopped (1).

Current medical treatments are based on two mechanisms of action: anti-inflammatory and hormonal. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used commonly in women with dysmenorrhea, although there is not enough evidence to admit that they are effective in the treatment of endometriosis-related pain, and there is a lack of evidence to recommend one NSAID among the others (2,3). Hormonally active drugs act by blocking ovarian function and creating a more stable hormonal environment. Hormonal drugs currently used for the treatment of pain associated with endometriosis are hormonal contraceptives, progestogens and anti-progestogens, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists, and antagonists, and aromatase inhibitors.

Hormonal contraceptives reduce pain associated with endometriosis, by oral, transdermal, or vaginal administration. Progestogens: medroxyprogesterone acetate, oral or depot, dienogest, cyproterone acetate,

norethisterone acetate, danazol, levonorgestrel intrauterine device, and anti-progestogens (gestrinone) are also recommended to reduce endometriosis-associated pain (4,5). GnRH agonists, with and without add-back therapy, are effective in the relief of endometriosis-associated pain but can be associated with severe side effects (4). There is insufficient evidence to recommend one among the others, as all hormonal drugs have shown efficacy in the treatment of pain associated with endometriosis. The clinical decision should take into consideration side effects, patient preferences, efficacy, costs, and availability (6).

All the drugs with proven efficacy in the treatment of pain associated with endometriosis are hormonal drugs and have contraceptive action. Endometriosis mainly affects women in their reproductive age; hence, these treatments can be inconvenient in the case of gestational desire. There is a need for new medications, effective in the treatment of pain, with an acceptable side effects profile, suitable for long-term use, with no contraceptive effect, and safe to use in the early pregnancy. Continuous efforts have been made to discover new drugs with higher efficacy, fewer side effects, and possible long-term treatment for those suffering from severe endometriosis.

MATERIAL AND METHODS

Literature searches were performed electronically in Pub-Med, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase Web of Knowledge, DOAJ, Google Scholar, and the Cochrane Library for original articles written in the English language and Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in the Spanish language. Selection criteria included randomized clinical trials, observational trials, open-label non-randomized trials, and case reports related to medical treatments for endometriosis. The Cochrane Library was searched for reviews. Publications from 1970 to April 2020 were reviewed. Three hundred fifty references were found, and 140 references had the criteria of inclusion. The electronic search and eligibility of the studies were evaluated by the author.

The searches included the keywords:

endometriosis, endometriotic, endometrial and ectopic endometrium, angiogenesis, angiogenesis and endometriosis, endometriosis and medical treatment, endometriosis and new treatment, GnRH agonist and antagonists, aromatase inhibitors, selective progesterone receptor modulators, anti-TNF- α , anti-angiogenic factors, and statins.

Endometriosis

Endometriosis is a chronic, benign and estrogen-dependent pro-inflammatory gynecological disease, which is characterized by the presence of endometrial tissues, consisting of functional endometrial glands and stromal at anatomic sites outside the uterine cavity, especially the pelvic peritoneum and ovaries (7-9).

The prevalence of this disease is between 10 % to 15 % of women of reproductive age who suffer from the symptoms of endometriosis, but it can be as low as 1 % among asymptomatic women and as high as 60 %-80 % in women with Chronic Pelvic Pain (CPP), 20 %-50 % of women with infertility (10-12). It is estimated that more than 70 million women worldwide have endometriosis (13).

There are three different phenotypes of endometriosis, graded from the least to most severe, having different clinical and biological behaviors: 1. superficial peritoneal endometriosis (SUP); 2. ovarian endometrioma (OMA); and 3. deeply infiltrating endometriosis (DIE)—the latter is the most aggressive form, characterized by the involvement of the muscularis propria, irrespective of the anatomical location, DIE can penetrate >5 mm under the peritoneal surface (10,13,14). More than 90 % of the patient with DIE are associated with SUP (15,16) and all the OMA can have endometrial implants in the pelvic and intestine (17).

Endometriosis is a disease with multiple manifestations, very important repercussions, and a significant impact on the quality of life, reproductive future, and psychological well-being of the women with this pathology (10,12,15).

The most prominent symptoms of endometriosis are dyspareunia, dysmenorrhea, dyschezia, cyclic gastrointestinal/urinary symptoms, CPP,

and infertility. Up to 15 % of reproductive-aged women suffer from the symptoms of endometriosis (8,11,18-20).

A broad spectrum of pain symptoms ranging from no symptoms to severe symptoms (8,21). Endometriosis is also associated with an increased risk of certain cancer types and other chronic diseases, including ovarian, endometrial breast, lymphatic and skin cancer (22-24), cardiovascular diseases (25), autoimmune diseases (26), and allergic disorders.

Risk factors and epidemiology

Endometriosis has been clinically recognized since 1860 (27). As we mentioned before the prevalence Endometriosis varies widely: 0.7 %-15 % in population presenting for health care (10,11,20,28); 2 %-22 % in patients who undergoing to tubal ligation (28,29); 17 %-50 % of women with infertility (12,28,30), and 2 %-80 % in women with CPP (10,12, 28,31). The average annual incidence rate of newly diagnosed endometriosis was 7.2 (95 % CI 6.5–8.0) per 10 000 women aged 15–55 years (mean age at diagnosis:34). Incidence varied little throughout the 16 years, although there was a small but statistically significant annual percentage increase of 1.6 % per (95 % CI 1.1-2.2 %; $P < 0.001$), and these results of a large population-based study showed that 1.1 % of women were diagnosed with endometriosis (31).

Different factors have been consistently associated with the risk of developing endometriosis such as early age at menarche, short menstrual cycle length, prolonged menstrual flow, family history of endometriosis, infertility, intercourse during the menstrual period, caffeine intake, alcohol use, increasing age, taller height, and low body weight are associated with an increased risk (20,32,33-38). Rogers et al. (39) mentioned that women with lean BMI at age 18 (<18.5 kg/m) had a 20 % to 25 % greater risk of endometriosis compared to women with normal BMI (18.5-24.9 kg/m), 40 % greater than overweight women, and nearly double the risk of morbidly obese women ($P < .0001$). Recently, red hair, blue or green eyes, and freckles have been mentioned that increase the risk of endometriosis (16,20,40). While

parity, current oral contraceptive, tubal ligation, and smoking are associated with a decreased risk (20,32,41,42). Other lifestyle factors and dietary patterns that influence endometriosis risk may relate to their ability to mitigate inflammation. Physical activity and omega-3 dietary fatty acids may reduce levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interleukin 6 (IL6), and other inflammatory markers (43,44). While the association between physical activity and endometriosis is unclear (46), higher intake of long-chain omega-3 fatty acids have been associated with reduced endometriosis risk (47).

Etiology and pathogenesis

Etiology

The etiology and pathogenesis of endometriosis remain unclear. There are 3 classic mechanisms:

1. Retrograde menstruation theory

Approximately 75 %-90 % of women experience some retrograde intra-abdominal bleeding during menses (11,47). The development of endometriosis has been linked to exposure of the pelvic peritoneum to the blood products and cellular debris contained within menstrual fluids, which would normally be confined to the pelvis (47,48). Furthermore, menstrual fluid also contains some abnormal stem cells, which have been shown to have increased implantation and angiogenic capabilities and can form ectopic tissue lesions in animal models (48,49).

2. Coelomic metaplasia theory

Retrograde menstruation is the most widely accepted mechanism, but it cannot explain rare cases of endometriosis in the absence of a functioning uterus. The coelomic metaplasia theory proposes that endometriosis develops as a result of the transformation of mesothelial cells on the ovary to endometriotic gland cells (11,50). In fact, mesothelial inclusions are associated with endometriosis in the ovaries, fallopian tube, and pelvic wall. Rare cases of endometriosis described among men, pubertal and adolescent girls, and distant endometriosis in the thoracic

cavity support this theory. Furthermore, an in vitro experimental model of human endometriosis demonstrated that ectopic lesions could result from metaplasia of the ovarian surface epithelium (11,51).

3. Lymphovascular metastasis theory

The theory of lymphatic and hematogenous spread has long been considered to explain the remote occurrence of the disease as well. According to this theory, exfoliated endometrial cells get into the venous drainage of the uterus, with subsequent deposition possible anywhere in the body. The theory is supported by the presence of endometriosis in the thoracic cavity and other distant sites outside the pelvis as well as detection of endometrial tissue in the uterine vessels in patients with adenomyosis. Lymphovascular metastasis remains a speculative explanation and, while possibly occurring during the development of endometriosis, is not likely to be the primary mechanism as cases of pulmonary and thoracic endometriosis are rare (11). Hormonally stimulated cyclical bleeding from the endometriotic tissue may contribute to the induction of a local inflammatory reaction and fibrous adhesion. It may result in an endometrioma or chocolate cyst in the case of deep implants in the ovary (52). Endometrial implants cause cellular and molecular variations. Ectopic implants respond to estrogen and progesterone, and a series of immunomodulators, inflammatory mediators, and proteins involved in oxidative progression enduring the last phases of the menstrual cycle are produced (53,54). An increase in the number of inflammatory cells and the production of inflammatory cytokines can cause pelvic inflammation owing to local and systemic responses of the immune system (55,56). Growth factors and inflammatory mediators secreted by peritoneal leukocytes are involved in the pathogenesis of the disease through an increase in the number of endometrial cells at ectopic sites, whereas many inflammatory cells and mediators, such as proteolytic enzymes, peritoneal macrophages, complement fragments, prostaglandins (PG), IL-1, and TNF, are produced in the peritoneal fluid of patients suffering from the disease (57).

Pathogenesis

It involves a complex interplay of genetic, anatomic, immunologic, and environmental factors (58,59); it is known that implantation, growth, and progression of endometriosis are caused by several disturbing biological mechanisms including invasion capacity, cell proliferation, apoptosis (60), immune function (14,61-63) as well as angiogenesis (64). Endometriotic implant nidation involves remodeling of the local peritoneal atmosphere facilitated by extracellular matrix-degrading proteases (65,66). Matrix metalloproteinases (MMPs) have a leading role in such tissue remodeling. Endometriotic lesions show the increased expression of MMP-1, MMP-3, and MMP-7 (14,67).

The increasing knowledge of several molecular pathways involved in the genesis of this chronic and progressive disease has pushed forward the investigation of new interesting targets. Studies focused on adhesion molecules, inflammatory and noninflammatory cytokines, angiogenic and growth factors, and glycoproteins, found to be highly related to the pathogenesis of endometriosis and the development of endometriotic lesions. Nevertheless, neither a single biomarker nor a panel of biomarkers has been confirmed as a consistent noninvasive test for endometriosis (68-70).

Inflammation

It has long been acknowledged by both researchers and clinicians that endometriosis is a disease associated with inflammation and elevated cytokine levels. Altered cytokine production by both cells of the immune system and the endometriotic lesion tissue has been proposed to contribute to these elevated cytokine levels (13).

Cellular mechanisms

Endometriosis has long been understood to be a disease of uncontrolled and aberrant growth of endometrial tissue. However, the cellular and molecular mechanisms that are disrupted in this disease remain to be defined.

The cell signaling pathways involved can be divided into those involved in proliferation and apoptosis, adhesion and invasion, angiogenesis, and immune function (11). Endometriosis is an inflammatory disease associated with abnormal T-cell function. IL-4, a cytokine produced by helper T-cells is significantly up-regulated in endometriotic lesions and can stimulate the proliferation of endometriotic cells (71). Th17 cells are also enriched in the peritoneal fluid of women with endometriosis as well as the ectopic endometrium. IL-17 has been shown to stimulate IL-8 and COX-2 expression thereby enhancing proliferation and migration of endometriotic cells (72).

Perhaps the most important component of immune dysregulation in endometriosis is mediated by the major histocompatibility complex (MHC). The MHC, also known as Human Leukocyte Antigens (HLA), are cell-surface proteins that mediate interactions between immune responsive cells. Aberrant expression of both Class I and II MHC antigens in endometriotic lesions inhibits the cytotoxic activity of natural killer cells (NK) (73,74). Some studies have suggested that the class I antigens HLA-B*07 and B*46 are associated with the development of endometriosis, whereas HLA-B*48 may offer a protective effect (75,76). Additionally, the class II HLA-DR antigens are aberrantly expressed in glandular cells of endometrium in endometriosis and adenomyosis and are thought to be involved in various immunological abnormalities (77,78). Non-classical HLA-G proteins have been suggested to be expressed on ectopic endometriotic cells and to play a critical role in the development of endometriosis through the suppression of NK function (79,80). However, other studies have reported that HLA-G is not expressed by endometrial cells at all (81). Despite what is known about altered MHC expression, it is equally plausible that abnormalities in NK receptors could lay the basis of an altered immune response in endometriosis (11).

Proliferation and apoptosis

The mechanisms regulating endometrial cell proliferation are primarily controlled by interactions between the sex steroids and their

receptors (82). Cyclical regulation of cellular proliferation by sex hormones is lost in endometriotic tissue. It is well-known, that alterations in cell cycle molecules such as cyclin and cyclin-dependent kinases are hormone-dependent (83). For example, FOXO1A, a transcription factor involved in cell cycle control and apoptosis, is regulated by progesterone, and its expression is significantly reduced in the endometrial tissue of women with endometriosis. Another cell cycle regulatory protein, ErbB-2 (TOB1) is also known to be down-regulated in women with endometriosis, which may be the result of increased interleukin (IL)-1 β levels (11).

Growth factors also contribute to the increased proliferative potential of cells derived from endometriotic lesions. In fact, epidermal growth factor (EGF) is confirmed to stimulate proliferative activity in these cells (84,85). Mitogen inducible gene 6 (MIG6) is a negative regulator of EGF signaling. MIG6 is downregulated in women with endometriosis and may contribute to unmitigated growth of endometrial cells. Midkine (MK) is a member of the heparin-binding growth factor family that is over-expressed in the ectopic endometrium, which has been implicated in proliferation, migration, angiogenesis, and fibrinolysis (86).

The recurrent bleeding that is a hallmark feature of endometriosis leads to continual thrombin generation, which can subsequently stimulate the proliferation of endometriotic cells via protease-activated receptor 1 (PAR1). PAR1 downstream signaling induces expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1), TNF α , interleukins (IL), cyclooxygenase-2 (COX-2), MMP, hepatocyte growth factor (HGF), and tissue factor (TF) (82). Inhibition of COX-2 effectively reduces endometriotic epithelial cell proliferation (87). Furthermore, TNF- α , various interleukins, and HGF, which are known to be significantly elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis, also contribute to the proliferation of endometriotic cells (88). Leptin is primarily known as the protein released by fat cells. However, leptin is also found at elevated levels in the peritoneal fluid and serum of patients with endometriosis (89). Leptin expression can be stimulated by pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 and can, in turn, stimulate the proliferation of ectopic endometriotic

cells (82,89). Besides the increased proliferation, the cells from endometriotic lesions are thought to have defects in apoptotic signaling pathways. The Aryl Hydrocarbon Receptor (AHR) also interacts with nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathways (90). The pleiotropic transcription factor, NF- κ B has been identified to protect cells from apoptosis. The protein is constitutively active in endometriotic cells and its activation by lipopolysaccharide (LPS) can induce proliferation of endometriotic cells. B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2) is a well-known anti-apoptotic signaling protein. In normal endometrium, Bcl-2 demonstrates cyclical expression decreasing during the menstrual and late proliferative phases, indicating hormonal regulation.

However, this regulation is lost in endometriosis (82). Conversely, expression of the pro-apoptotic protein Fas is unchanged while its ligand, FasL, is up regulated in endometriotic tissue as well as the peritoneal fluid of women with endometriosis (91). There is evidence to suggest that macrophage-derived growth factors, including platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta (TGF- β), may stimulate Fas-mediated apoptosis of immune cells, which may contribute to an immune-privileged environment for endometriotic cell survival (92). Also, the up-regulated expression of survivin decreased terminal effector caspases and DNA fragmentation factor 45 in endometriotic tissues may reflect resistance against apoptosis at ectopic sites (82). Watanabe et al. (93) demonstrated that survivin plays a critical role in the susceptibility of endometrial stromal cells (ESCs) to apoptosis. Survivin treatment of ESCs leads to a reduction of apoptosis inhibiting proteins, such as cIAP-1, XIAP, and survivin as well as an increase of apoptotic cells (93).

Adhesion and invasion

For endometriotic lesions to occur, the cells must invade and implant in distant locations. Increasingly, studies are noting roles for adhesions molecules and growth factors in this process. Cells derived from endometriotic lesions have increased adhesive capacity to various

components of the extracellular matrix (ECM) including collagen type IV, laminin, vitronectin, and fibronectin, whereas normal endometrium is more specific (11). In fact, in the early stages of endometriosis, attachment seems to be due to ECM degradation that could play a key role in the initiation of endometriosis (94).

The β -1 integrins and E-cadherin are both found in the endometrium (95). Aberrant expression of E-cadherin, β -catenin, and integrins has been reported in endometriosis. β -catenin plays a role in cell-to-cell adhesion and intracellular signaling binding to intracellular E-cadherin and connecting E-cadherin to the cytoskeleton of the cell (96). The E-cadherin- β -catenin complex plays a crucial role in epithelial cell-cell adhesion and in the maintenance of tissue architecture (97). Aberrant expression of cadherins and integrins is involved in the initiation and progression of human tumors (98). In the case of endometriosis, there are controversial reports about expression levels of these adhesion proteins. Poncelet et al. (99) have reported reduced expression of E-cadherin in ESCs. Loss of E-cadherin expression may be related to the local aggressiveness and invasiveness of peritoneal endometriotic lesions (97). Different authors have not found any altered expression of E-cadherins in peritoneal endometriotic lesions compared to eutopic endometrium, with no difference compared to proliferative endometrium (97,98). E-cadherin expression patterns in endometriotic tissues are contradictory and the role of E-cadherin in the development and progression of endometriosis is still unclear (11).

In recent studies, β -catenin has been shown that the reduced β -catenin expression could be involved in the pathogenesis of endometriosis contributing to its invasive character. Others have suggested that increased expression of β -catenin and activation of the Wnt/ β -catenin complex may be a molecular mechanism of fibrosis in endometriosis (97,100,101). It has been shown the β -catenin expression is decreased. This implies that different alterations in the E-cadherin- β -catenin complex contribute to the pathogenesis of endometriosis (11).

Wnt/ β -catenin complex regulates stem cell pluripotency and cell development, integrating signals from other pathways, such as TGF-

β and FGF (Fibroblast growth factor), and targeting genes involved in cell migration and proliferation (101). In particular, TGF- β has been reported to be involved in the pathogenesis of endometriosis, playing a critical role in the migration and proliferation of fibroblasts to develop endometriotic lesions (102).

P-cadherin is the predominant cadherin subtype present in the human peritoneum and P-cadherin mRNA is significantly increased in peritoneal endometriotic lesions compared with eutopic endometrium, suggesting that P-cadherin may be involved in mediating endometrial-peritoneal cell interactions in the development of endometriosis (103).

Integrins mediate the adhesion of cells to ECM components, such as collagen types I and IV, fibronectin, and laminin. Integrins are a large family of transmembrane glycoproteins that have a dimeric structure of α and β sub-units and act as receptors for ECM components. Several studies are investigating the aberrant expression of integrins in endometriotic cells and their role in the invasion and attachment of ESCs to different components of the ECM (95). Higher levels of integrin of α 1, α 2, α v, β 1, and β 3 protein expression were observed in ESCs than in normal eutopic endometrial cells (NESC). Data suggest that α 6 β 1 could play a key role in the early phases of the development of endometriosis (104).

Osteopontin (OPN) is a glycoprotein involved in cell adhesion and migration by binding to integrins (105). OPN levels are increased in the blood and the ectopic endometrium of women with endometriosis (105). OPN is also speculated to influence migration and angiogenesis by regulating CD133+, also known as prominin-1, progenitor cells (105). The migration of these progenitor cells is thought to contribute to the establishment of distant endometriotic lesions.

Octamer-binding transcription factor 4 (OCT4) is a pluripotent factor that has been reported to be over-expressed in endometrial lesions (106,107). The expression of OCT4 may contribute to the pathology of ectopic endometrial growth by stimulating the migration activity of endometrial cells (106).

Matrix Metalloproteinases (MMPs) also contribute to cell migration via the breakdown

of ECM components and sub-sequent tissue remodeling. MMP-1, -2, -3, -7, and -9 are up-regulated in endometriosis and their expression is induced by cytokines such as IL-1, IL-8, and TNF- α (108,109). Furthermore, expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is decreased in the peritoneal fluid of women with endometriosis (110). TIMPs have been shown to control endometriotic cell migration induced by MMPs, suggesting that its down regulation is a major factor in the pathophysiology of endometriosis.

Angiogenesis

Angiogenesis of lesions is essential for endometriotic cell survival and development as observed for tumor growth, the two main regulators of angiogenesis are vascular endothelial growth factors (VEGF) and angiopoietins (111). VEGF is a key regulator of both physiological and pathological angiogenesis. VEGF is significantly increased in the peripheral blood, peritoneal fluid, and endometrium of patients with endometriosis, and its expression is known to be stimulated by a variety of cytokines, including IL-1 (112). Inhibition of VEGF has been shown to lead to a significant decrease in the number of endometriotic lesions (113). Angiopoietin-1 (Ang-1) and Ang-2 are both increased in the endometrium of patients with endometriosis (111, 114). Ang-1 stimulates new vessel formation and Ang-2 can loosen cell-cell and cell-ECM contacts resulting in vessel remodeling.

Glycodelin is an endometrium-derived protein known for its angiogenic, immunosuppressive, and contraceptive effects. Glycodelin is thought to be involved in both the development of endometriosis and infertility associated with the disease (115). Glycodelin is produced in the glandular epithelium of secretory endometrium and is shed from endometriotic lesions into the peritoneal fluid and serum. These findings indicate that pro-angiogenic factors have important roles in the pathogenesis of endometriosis (116,117).

Oxidative Stress

Oxidative stress (OS) develops as a consequence of an imbalance between the

generation of free radicals and the capacity of antioxidants. Free radicals are defined as any species with one or more unpaired electrons in the outer orbit (10,118). There are two types of free radicals: reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). The main free radicals are the superoxide radical, hydrogen peroxide, hydroxyl, and singlet oxygen radicals. ROS are intermediate products of normal oxygen metabolism. Oxygen is required to support life; however, its metabolites can alter cell functions and/or endanger cell survival. OS results from an imbalance between ROS and antioxidants. ROS molecules are characterized by an unpaired electron and stabilize themselves by extracting electrons from different molecules in the body, such as lipids, nucleic acids, and proteins. Antioxidants are a defense mechanism created by the body to neutralize ROS. Serving as signaling molecules, ROS modify reproductive processes such as tubal function, oocyte maturation, and folliculogenesis (119).

Recent studies have investigated the role of the immune system and oxidative stress in the development of endometriosis (120). Some women with endometriosis seem to have an inefficient or altered cleansing mechanism, possibly attributable to a failure of the cellular and humoral immune response whose role is to inhibit the implantation of ectopic endometrial tissue (10).

Recent studies have identified a possible role for OS and ROS in this condition. ROS seems to alter endothelial cell permeability and adhesion molecule expression, triggering an inflammatory process. OS substances may contribute to the pathogenesis of endometriosis through the activation of macrophages. Activated macrophages can aggravate oxidative stress conditions through the production of lipid peroxides and other by-products of the reaction between apolipoproteins and peroxides. The sum of these events increases the concentrations of pro-inflammatory mediators, thus triggering inflammatory conditions in affected women (10,121-123). Recent studies have described a cause-effect relationship between epigenetic mechanisms and endometriosis development. In particular, aberrant DNA methylation and histone modification have been associated with an increased risk of endometriosis (10).

Diagnosis

Preliminary diagnosis of endometriosis is usually done based on clinical history since most women show normal results of physical examination. Clinicians palpate for uterine or adnexal tenderness, a retroverted fixture, nodulating uterosacral ligament, and any pelvic masses. Tenderness on palpation of the posterior fornix is the most common finding. Pelvic pain is also a symptom of other diseases such as pelvic adhesions, adenomyosis, and gastrointestinal or urologic disorders; therefore, differential diagnosis is important (7). Other causes of pelvic pain should be ruled out by carrying out appropriate diagnostic tests like urinalysis, Pap smear, pregnancy test, vaginal and endocervical swabs. Pelvic ultrasound scans are performed to facilitate the diagnosis of endometrioma, fibroids, and ovarian cysts (32). Pelvic masses are visualized using transvaginal and transabdominal ultrasound. Transvaginal ultrasound is used to better visualize endometrium and uterine cavity and detect ovarian endometriotic cysts but does not rule out peritoneal endometriosis, endometriosis-associated adhesions, and deep infiltrating endometriosis (32). Occasionally, magnetic resonance imaging and computed tomography scans are conducted to characterize the pelvic masses (124). Peterson et al. (20) mentioned that the 11 % (14/127) incidence of probable moderate/severe endometriosis diagnosed by MRI in the population cohort, but MRI was unable to reliably diagnose minimal/mild endometriosis.

Despite recent advances in identifying risk factors for endometriosis, the diagnosis of the disease cannot be based merely on physical examination and patient history. The diagnosis continues to be limited by a surgical diagnosis of the disease, often done by laparoscopic/laparotomy to visualize and confirm the presence of the endometrial implants in the female internal organs and the pelvic area. A positive histological confirmation is required to make the diagnosis, but negative histological results do not exclude it (32,125). Ultimately, the establishment of a defined set of endometriosis risk factors could lead to the identification of a group of women and girls with a high enough risk profile to warrant screening. Furthermore, these risk factors can also provide new insights into the etiology of the

disease, which could lead to important advances in identifying potential screening biomarkers and treatment targets (32).

A noninvasive assessment for endometriosis is valuable for the early detection of endometriosis in symptomatic women who have pelvic pain and/or sub-fertility with normal ultrasound outcomes. Since laparoscopy is not practical as a first-line diagnostic tool, investigators have sought to identify non-invasive tools for early diagnosis that might prevent or delay the progression of endometriosis. Women with endometriosis show altered levels of CA-125, cytokines, angiogenic, and growth factors compared to normal women, but none of the markers have been proven to be a definitive clinical tool for diagnosis of endometriosis (32). Every day there is an improvement in the diagnostic methods of noninvasive or semi-invasive tests for endometriosis, with panels of identified peripheral blood biomarkers, protein markers revealed by miRNA, proteomics, and endometrial nerve fiber density.

Trials with high sensitivity and suitable specificity have been established; some have been confirmed in self-determining populations and are consequently promising (32,68). However, the range of blood tests that have been evaluated, a reliable test has yet to be identified for the diagnosis of endometriosis (126,127). A change in levels of analytes, proteins, microRNAs, and other markers corresponding to a disease state could be the basis for identifying novel biomarkers.

Biomarkers for the diagnosis of endometriosis

As aforementioned, the gold standard for confirmatory diagnosis of endometriosis is laparoscopic inspection with histologic confirmation after biopsy (128). However, laparoscopy may not be appropriate for all women with a history and physical examination suggestive of endometriosis. Therefore, care has been given to identifying simple and reliable biomarkers of endometriosis for early noninvasive or semi-invasive diagnosis of this disease. Many studies have evaluated the diagnostic value of biomarkers for endometriosis but to date, there are no reliable recommended biomarkers in endometrial tissue, menstrual or uterine fluids, and immunologic

ENDOMETRIOSIS DIAGNOSIS AND MEDICAL TREATMENT

markers in blood or urine for clinical use as a diagnostic test for endometriosis yet (32,129). Using semi or non-invasive diagnostic tools to evaluate biomarkers from blood, urine, or menstrual fluid, a surgical procedure could be avoided and women with endometriosis, except in patients who could benefit from surgery to increase fertility and decrease pain. Moreover, it provides data early in the disease process that could aid in treatment or prevent the progression of disease for women with a minimal-mild

disease (69,70). A list of candidate biomarkers for endometriosis diagnosis and progression is summarized in Table 1. A combination of these biomarkers may improve the sensitivity and specificity of any single biomarker (129). Moreover, stem cell, proteomic and genomic studies could provide advanced opportunities for the discovery of potentially new reliable diagnostic biomarkers with high sensitivity for endometriosis.

Table 1
Potential diagnostic biomarkers for endometriosis

Biological groups	Biomarkers
Inflammatory markers-Cytokines	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-21, RANTES, TNF- α , IFN-gamma, MCP-1, MIF, CRP
Steroids and hormones	ERs, 17 β HSD, aromatase
Growth factors	IGF, Activin, TGF β 1, HGF, annexin-1
Cell adhesion and extracellular matrix molecules	Integrins, Vimentin, E-cadherin, osteopontin, ICAM-1 (CD54), β -catenin, FAK
Angiogenesis	VEGF, NGF, FGF-2, Leptin, IGFBP-3, glycodefin, M-CSF, angiopoietin-1 and -2, MVD, endoglin and thrombospondin-1
Apoptosis and cell cycle control	Telomerase activity, Pak-1, cyclin D1, Survivin, Bcl-2, MCL-1, Bax, BclxL, Bcl-xS
Stem cell markers	CD9, CD34, Oct-4
Genomics	HOXA10, 3p, 5q, 7p, 9p, 11q, 16q, 17p, 17q, 18q, 19p, 19q
Proteomics	The analysis of different expression of certain peptides and proteins in endometriosis
Tissue remodeling	MMP-2, MMP9, TIMPs, urokinase

Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES), Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Microvessel density (MVD), Focal adhesion kinase (FAK), Insulin-like growth (IGF), Hepatocyte growth factor (HGF), Matrix metalloproteinase (MMP), Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), Pak-1 (p21 activated kinase-1), 17 β hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD), Estrogen receptors (ERs)

Treatment

Treatment of endometriosis-associated symptoms requires surgical and medical intervention (68). Although the available medical treatments are not completely therapeutic, they are a mainstay of pain suppression and reversion of lesions in women who suffer from this pathology.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs/ Prostaglandin synthetase inhibitors

NSAIDs/Prostaglandin synthetase inhibitors (PGSIs) are used as the first-line treatment for pain. They are a heterogeneous group of non-steroidal inflammatory agents that inhibit the production of prostaglandins. PGSIs are

effective in the early stages of endometriosis, but lose efficacy when symptoms become more severe (130). Nevertheless, a lot of side effects such as skin reactions, bronchospasm, and serious blood dyscrasias have been reported for several of these drugs (131).

Hormonal therapy

Hormone therapy for endometriosis is frequently effective at reducing or even eliminating the pain of the disease. The primary mechanism of action of hormone therapy is to inhibit estrogen production (132). The success of various hormonal therapies depends on the localization and type of the endometriotic lesions. Superficial peritoneal and ovarian implants seem to respond better to hormone therapy than deep ovarian or peritoneal lesions or lesions within organs (132). Moreover, hormone treatment does not affect the adhesion of endometriotic cells and cannot improve fertility.

Oral contraceptives

Oral Contraceptives (OCPs) contain both estrogen and progesterone and regulate the monthly development of the endometrial lining. The use of OCPs has been suggested to reduce or eliminate the pain associated with endometriosis, making them an attractive long-term treatment option. The most common side effects of OCP treatment are acne, weight gain, and irregular withdrawal bleeding. The continuous use of oral contraceptives has been found to increase the risk of thromboembolism in some patients, for example, smokers aged more than 35 years or those who have a history of cardiovascular disease, and women trying to conceive (131).

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists/antagonists

GnRH analogs are synthetic hormones that cause artificial menopause via inhibition of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), which in turn decreases estrogen levels preventing menstruation. They can be administered as a nasal spray, by

injection, or as an implant (132). GnRH agonist treatment can force endometriosis into long-term remission (133,134). The side-effects were reminiscent of menopause such as hot flashes, vaginal dryness, reduced libido, and osteoporosis (132). These long-term adverse effects can be minimized by co-administration (add-back regimes) of a low-dose estrogen or progestin hormone replacement therapy (HRT). GnRH-a generally is more effective to decrease estrogen levels more than danazol.

Progestogens

Progestogens are synthetic progesterone analogs that prevent ovulation. Both injectable progestogens such as medroxyprogesterone (Depo-Provera) and intrauterine systems such as a levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUD/ Mirena) have been successfully used to treat endometriosis (132). The most common side effects in patients using progestin treatment are bloating, acne, weight gain, spotting, irregular menstrual cycles, amenorrhea, and fluid retention. Progestin may affect the level of high-density lipoproteins in the blood, possibly enhancing the risk of cardiovascular side effects, such as thrombosis (135). The LNG-IUD is a long-acting contraceptive method, which acts through a steady low level of LNG in the peripheral circulation. This IUD is used as a treatment for dysmenorrhea, menorrhagia, and endometriosis (136).

LNG-IUD appears to have a direct effect on the growth of endometriotic implants (136). The suppression of menstruation, or marked reduction of flow, may also be beneficial in reducing the amount of retrograde menstruation. One of the side effects of the LNG-IUD is thinning of the endometrium, which causes a decrease in menstrual blood loss and a high incidence of amenorrhea.

Antiprogestogens

Also known as synthetic testosterone derivatives, anti-progestogens are synthetic hormones that bring on artificial menopause by decreasing the production of estrogen and progesterone. Anti-progestogens suppress the growth of the endometrium and the

symptoms of endometriosis by blocking the production of ovarian-stimulating hormones (LH and FSH) (132). Among the side effects of antipro-gestogens, we can find acne, weight gain, hot flushes, fatigue, mood changes, and the development of masculine features such as hirsutism and a deepening voice. Also, its possible role in increasing low-density lipoprotein cholesterol levels and its conceivable involvement in ovarian cancer (137,138).

Aromatase inhibitors

Aromatase is a key enzyme in synthesizing estrogens from androgens, being involved in the conversion of androstenedione and testosterone to estrone and estradiol, respectively. Several studies suggest that aromatase is inappropriately expressed in the eutopic endometrium and ectopic endometrial implants in women with endometriosis but the expression in endometriotic tissue is still subject to some debate since the presence of aromatase by these tissues has not been confirmed by other studies (139).

The studies published do not show clear evidence of the effectiveness of aromatase inhibitors for the treatment of pain related to endometriosis. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in their latest guidelines recommend the use of aromatase inhibitors such as anastrozole or letrozole, associated with another hormonal treatment (oral contraceptive pills, progestogens, or GnRH analogs) only in women in whom all surgical and medical treatments have failed (5). The side effects most commonly associated with the treatment with aromatase inhibitors are artificial menopause such as hot flashes, mood changes, muscle aches, vaginal dryness, and breakthrough bleeding. Estradiol levels are significantly suppressed with the treatment. Major limitations to their use are recurrences after finishing treatment, severe side effects, and cost (140).

Selective progesterone receptor modulators

Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) are defined as a new class of progesterone receptor ligands, which exhibit both progesterone

agonistic and antagonistic activities (18,141). In the absence of progesterone, the SPRMs act like weak progestins. In the presence of progesterone, they may also show weak anti-progestogenic properties in some tissues, particularly in the endometrium. This property justifies their use in the treatment of myomas and endometriosis. Only two drugs are currently approved for gynecologic use. Mifepristone is approved for the termination of pregnancy, cervical dilation, medical termination of pregnancy during the second trimester, and fetal death in the uterus (142). Mifepristone at 50 mg daily dose has been shown to improve pain and cause regression of endometriosis implants (143) but at a lower dose is unable to control the growth of endometriosis lesions (144). Ulipristal acetate has been approved in Europe and the United States as an emergency contraceptive, and recently the European Commission has also approved ulipristal acetate for the preoperative treatment of uterine fibroids (145). Ulipristal has been used to treat the pain produced by endometriosis implants and the doses recommended are between 5-15 mg (146). Other SPRMs that it has been used in a randomized placebo-controlled clinical trial are asoprisnil to treat patients with moderate or severe pain for 12 weeks. Using doses between 5 to 25 mg reduced the pain (147). There were no laboratory or clinical signs of low estrogen.

Common side effects of SPRMs are headache, abdominal pain, and tenderness. They induce endometrial changes known as progesterone receptor modulator-associated endometrial changes (PAECs). The levels of estrogens are maintained, and BMD is not affected.

The potential benefit of SPRMs in the management of pain associated with endometriosis, and the long-term security and endometrial changes associated must be clarified. SPRMs seems to be a promising medical treatment in endometriosis (18).

Anti-tumor necrosis factor- α

Endometriotic tissue is an inflammatory process, which is mediated by the overproduction of prostaglandins, metalloproteinases, cytokines, and chemokines. Increased levels of acute inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6,

and TNF- α are detected in the peritoneal fluid of women with endometriosis, and probably enhance the adhesion of shed endometrial-tissue fragments onto peritoneal surfaces (148). A non-hormonal alternative in endometriosis treatment could be modulating inflammation through TNF- α blockers such as recombinant human TNF- α binding protein (149) which is currently used in other inflammatory diseases such as Crohn's disease or rheumatoid arthritis. One of these medications is infliximab. There is not enough evidence to recommend the use of anti-TNF- α drugs for the treatment of pain associated with endometriosis. More number of blind randomized controlled trials should be developed to define the role of infliximab in the treatment of pain associated with endometriosis, either before or after surgery, and compare it with other medical treatments and other anti-TNF- α drug (18,150).

Thiazolidinediones

Two thiazolidinediones (TZDs), rosiglitazone and pioglitazone, were developed for the treatment of diabetes mellitus due to their ability to increase insulin sensitivity. These medications are TZDs are a class of drugs that may show promise in treating endometriosis-induced pain while, contemporaneously, allowing these women the chance to conceive (151). Their mechanism is not fully understood, but studies show they bind to and activate peroxisome proliferator-activated receptor- γ , found in many tissues throughout the body, including endometrial epithelial and stromal cells (152,153). TZDs have been shown to inhibit both monocyte migration and peritoneal inflammatory cells in a mouse model (81,154-156), decrease chemokine and cytokine expression in endometriotic stromal cells (152,153) and modulate angiogenesis (157). Moravek et al. (151) reported the improvement in 3 patients with pain after 6 months of treatment with TZDs. They mentioned that future studies should assess more objective measures of the extent of endometriosis using laparoscopy.

Matrix metalloproteinase inhibitors

Identification and targeting of more specific mediators in the development and/or progression

of endometriosis may lead to the development of more desirable and effective treatment regimes. One potential target area is the MMP system as these proteases have been postulated to play a role in the establishment and progression of the disease. The use of anti-TNF- α agents to treat endometriosis-associated infertility and suppress endometriotic implant growth has been suggested (50-52). One potential mechanism by which anti-TNF- α therapies may elicit their effect is through the inhibition of MMP transcription. TNF- α is a potent stimulator of MMP expression in endometrial and endometriotic tissue (158). It is postulated that cytokines such as TNF- α , which are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis, stimulate MMP expression by retrogradely shed endometrial tissue and allow for the development and progression of ectopic endometrial tissue growth/endometriosis; by blocking the production or action of this cytokine, subsequent induction and actions of MMPs would be inhibited. Potential anti-TNF- α therapies may include pentoxifylline, leflunomide, etanercept, Infliximab, and recombinant human TNF binding protein-1. The potential use of anti-TNF- α therapies in endometriosis continues to be studied in animal models may someday be herald as the next wave of endometriosis treatment (158).

Recombinant interferon (IFN)-alpha-2b

It has been suggested that IFN- α -2b may activate macrophages that help in the suppression of endometriosis growth (159). Several experimental studies in rats using IFN- α -2b have found that rat recombinant human IFN- α -2b reduces experimentally induced endometriosis in rats (159,160). The findings show that recombinant IFN- α -2b has regressed significantly both the size and histological components of the endometriotic implants in rats.

Ali et al. (161) administered a laparoscopic intraperitoneal injection of IFN- α -2b to women with pelvic endometriosis. Twenty-five infertile women with stages II, III, or IV disease were enrolled. Second-look laparoscopy was done 3 months later to evaluate the effects of the treatment. They found out that at the 3-month follow-up examination, all symptoms and signs, including CA-125 levels, had decreased

significantly. The decrease was proportional to the size and diameter of large implants and the degree of endometriosis. However, more studies are needed for better evaluation of this medication in the treatment of endometriosis.

Antiangiogenic factors

Besides, endometriosis is considered an inflammatory disease, it is also classified as an angiogenic disease. The retrograde menstruation theory explains the pathogenesis of endometriosis due to retrograde menstruation of endometrial tissue, rich in angiogenic growth factors, which implants in the peritoneum (11,162) The endometrium from patients with endometriosis reveals a higher angiogenic activity than the endometrium from healthy women, the same as is found in endometriotic lesions and peritoneal fluid from women with endometriosis (163-165). Several studies concentrate on antiangiogenic compounds as a promising therapy for endometriosis (166). The future in antiangiogenic therapy for endometriosis seems to be factors that blockade different pathways in the angiogenic cascade (18).

Growth factor inhibitors

One of the most studied angiogenic factors is the vascular endothelial growth factor (VEGF). The development of anti-VEGF antibodies has proved in vitro efficacy in preventing the establishment of endometriotic lesions (113,167,168). Bevacizumab has demonstrated in vitro activity against endometriotic lesions (169), but clinical application appears to be limited because of its severe side effects, which include hypertension, proteinuria, hemorrhage and thrombosis, and gastrointestinal perforation (170). Another antiangiogenic factor, 2-methoxyestradiol, tested in studies for cancer, suppresses lesion growth with minimal toxicity (171). Pharmacokinetic problems due to their extensive first-pass metabolism should be resolved before new clinical trials are conducted.

Endogenous angiogenesis inhibitors

Endostatin is an endogenous antiangiogenic factor that inhibits the development of new vessels. Some studies have shown the inhibition of developing endometriotic lesions (168) without affecting fertility (172). Angiostatin, another endogenous inhibitor of angiogenesis, has been used to treat endometriotic lesions in mice. Its proteolytic mechanism plays a critical role in the downregulation of angiogenesis. But the antiangiogenic mechanism of angiostatin remains an enigma (173). Without knowing the mechanisms, it is difficult to predict the outcome of ongoing clinical trials.

Fumagillin analog

Fumagillin, an antibiotic produced by *Aspergillus fumigatus*, shows antiangiogenic activity. Some synthetic derivatives have been developed as well. The only calpastatin that shows the same antiangiogenic activity in endometriosis lesions without toxic effects included the neurotoxicity in the female reproductive system. It could be a candidate for future research in antiangiogenic therapy for endometriosis (18).

Immunomodulators: pentoxifylline

Changes in the immune system play an essential role in the pathogenesis of endometriosis (174). For that reason, immune-modulatory agents, such as pentoxifylline, have been suggested for the treatment of endometriosis. Pentoxifylline has shown anti-angiogenic effects in the development of endometriotic lesions in rats (175), is well-tolerated, and does not inhibit ovulation (176). Although there is some clinical trial published comparing the use of pentoxifylline with placebo after conservative surgery (177), there was not found any evidence of an increase in clinical pregnancy or improvement in pain scores. Adverse events were not reported. A recent Cochrane review concluded that there is little evidence to support using pentoxifylline as a treatment for subfertility in women with endometriosis at this time (177).

Statins

Statins are potent inhibitors of cholesterol biosynthesis to reduce serum cholesterol in patients with hyperlipidemia and are competitive and reversible inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase, the key enzyme in the mevalonate pathway to block the conversion of HMG-CoA to L-mevalonate, a rate-limiting step in cholesterol synthesis. They can downregulate products of the mevalonate pathway, such as farnesyl diphosphate and geranyl diphosphate, which may contribute to regulating tumor cell growth, motility, and differentiation (178,179).

The mechanisms of action of statins on the development and growth of endometriosis in animal models are yet to be elucidated; however, several possible effects may be involved including inhibition of endometrial stromal growth, decreased angiogenesis, reduced adherence, and invasion of the peritoneum, as well as decreased oxidative stress and inflammation.

Also, statins, lipid-lowering drugs, have shown anti-angiogenic activity in high doses. Statins exhibit anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory properties, decreasing mediators and markers of inflammation (i.e., C-reactive protein, TNF- α , interleukins, and MCP-1) (180). Statins also inhibit the MMPs and increase tissue inhibitors of metalloproteinases, an enzyme system that regulates normal extracellular matrix remodeling, which is dysregulated in endometriosis (181,182). Several authors (180,183-185) have shown that statins inhibit the growth and invasiveness of human endometrial stromal (HES) cells in vitro. Most of the studies about statins (Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Rosuvastatin) have been done in vitro and animals such as rodents, rabbits, baboons, and have shown that statins are effective in reducing endometriotic lesions (186,187). Studies in vitro have demonstrated that simvastatin induced a concentration-dependent inhibition of HES cell proliferation, evidenced by reduced DNA synthesis and a decrease in the number of viable cells (188). Simvastatin induced a dose-dependent decrease in the number and size of endometrial implants in mice in a mouse model. At the highest dose of simvastatin, the number

of endometrial implants decreased by 87 % and the volume by 98 % (178). The study has also shown that simvastatin inhibits the proliferation of stromal cells derived from human endometriotic implants in ovaries (189). Studies in vitro with atorvastatin have demonstrated antiangiogenic activity in endometriotic lesions, without side effects on reproductive function. More studies are necessary to ascertain which statin is the most suitable for the antiangiogenic treatment of endometriosis and to achieve antiangiogenic activity at nontoxic doses (18,180). Yilmaz et al. (190) showed that atorvastatin reduced the size of endometrial implants in rats, which was supported in this study by the histological, immunohistochemical, and biochemical findings. Also, intraperitoneal atorvastatin seems to be more effective than the oral one. Further experimental and clinical studies should be undertaken to assess the effect of atorvastatin on endometriosis with different doses and routes of administration.

However, the mechanisms of action of statins on the development and growth of endometriosis in animal models are yet to be elucidated; however, several possible effects may be involved including inhibition of endometrial stromal growth, decreased angiogenesis, reduced adherence, and invasion of the peritoneum, as well as decreased oxidative stress and inflammation.

Little is known about the effects of statins on endometriosis in women with this disease. There is only one study that evaluated the effects of statin on women with endometriosis. In that study, postoperative pain was evaluated in 60 patients who have undergone laparoscopic surgery for endometriosis followed by a 16-week course of simvastatin or GnRH analog. In both groups, there was a significant and comparable reduction of pain at 6 months after surgery (179).

Almassinokiani et al. (179) found after conservative surgical treatment that given simvastatin 20 mg daily for 4 months was similar to decapeptyl 3.75 mg IM for 4 doses to the control group.

These findings suggested that the use of statins for the treatment of endometriosis can be effective.

In summary, the findings indicate that the use of statin in the treatment of endometriosis

holds promise. This possibility is particularly exciting given the excellent safety record and minimal side effects of statins. Future studies may require either work on the primate model, such as baboon, or clinical trials in women with endometriosis. A further large-scale human randomized clinical trial with more appropriate endpoints is necessary to confirm whether statins may truly be enchanted pills for the conservative treatment of endometriosis (191).

CONCLUSION

Endometriosis is a disease that is still poorly understood (187), a complicated multifactorial syndrome, and a common and painful pathology that affect women of reproductive age. Also, it is considered a debilitating disease that impacts the quality of life of an adult and adolescent patient (11,32). Diagnostic delays are common and may lead to a decline in reproductive potential and fertility (32).

Through elucidation of the molecular and cellular regulation of endometrial growth and endometriosis, and the genetic and immunologic factors allow us to know and to understand its pathophysiology. Because of that, the advancement of genomic and proteomic data will facilitate the development of non-invasive diagnostic biomarkers as well as therapeutics that target the pathophysiology of the disease and halt, or even reverse, the progression (187). A semi/non-invasive diagnostic biomarker would be a useful tool to identify patients early in the disease process and thus improving outcomes, including less pain and better fertility. A myriad of biomarkers has been associated with endometriosis; however, they are not sensitive and specific enough for use in screening. These potential biomarkers would reduce the cost of surgical intervention by early diagnosing the cases and thus improve clinical management of the disease. Therefore, more research is needed in this area of medicine.

Declaration of Conflicts of Interest

The author declares that there are no conflicts of interest in the preparation of this review.

REFERENCES

1. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-1568.
2. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(3):291-305.
3. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Non-steroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD004753.
4. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. Agonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60:75-79.
5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-412.
6. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93:2150-2161.
7. Galle PC. Clinical presentation and diagnosis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:29-42.
8. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):682-702.
9. Han SJ, O'Malley BW. The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(4):467-484.
10. Vitale SG, Capriglione S, Peterlunger I, La Rosa VL, Vitagliano A, Novenya G, et al. The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner (Internet). *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7924021.
11. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, Aliper AM, Zhavoronkov AA. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis (Internet). *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;13:2:50.
12. Lin YH, Chen YH, Chang HY, Au HK, Tzeng CR, Huang YH. Chronic niche inflammation in endometriosis-associated infertility: Current understanding and future therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2385.
13. Nothnick W, Alali Z. Recent advances in the understanding of endometriosis: The role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment

- Internet). *F1000R*. 2016;17:5:F1000.
14. Barra F, Laganà AS, Casarin J, Ghezzi F, Ferro Desideri L, Scala C, et al. Molecular targets for endometriosis therapy: ¿Where we are and where we are going? *Int J Fertil Steril*. 2019;13(2):89-92.
 15. Gilabert-Estellés J. Nuevas perspectivas en la endometriosis: Desde la fisiopatología al tratamiento médico de la enfermedad. *Rev Iberoam Fert Rep Hum*. 2011;28:15-31.
 16. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: Pathogenetic implications. *Hum Reprod*. 2004;19:168-171.
 17. Redwine DB. Ovarian endometriosis: A marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril*. 1999;72:310-315.
 18. Muñoz-Hernando L, Muñoz-Gonzalez JL, Marqueta-Marques L, Alvarez-Conejo C, Tejerizo-García A, López-González et al. Endometriosis: Alternative methods of medical treatment. *Int J Womens Health*. 2015;7:595-603.
 19. Karaman K, Pala EE, Bayol U, Akman O, Olmez M, Unluoglu S, et al. Endometriosis of the terminal ileum: A diagnostic dilemma (Internet). *Case Rep Pathol*. 2012;2012:742035.
 20. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. And ENDO Study Working Group. Risk factors associated with endometriosis: Importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study (Internet). *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):451.e1-11.
 21. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17:327-346.
 22. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis a population-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25:968-976.
 23. Králícková MV, Vetvicka V. Endometriosis and ovarian cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5:800-805.
 24. Bertelsen L, Mellekjær L, Frederiksen K, Kjaer SK, Brinton LA, Sakoda LC, et al. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer*. 2007;120:1372-1375.
 25. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Forman JP, Missmer SA. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension. *Hypertension*. 2017;70:59-65.
 26. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Hum Reprod*. 2011;26:1555-1559.
 27. Rokitansky V. Über Uterusdrusen-Neubildung. *Ztschr Gesellsch Aerzte Wien*. 1860;16:577.
 28. Ferrero S, Arena E, Morando A, Remorgida V. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;110:203-207.
 29. Chu KK, Chen FP, Chang SD. Prevalence of endometriosis among women undergoing laparoscopic procedures. *Diagn Ther Endosc*. 1995;2:35-37.
 30. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bi-ol*. 2014;179:209-215.
 31. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62:121-130.
 32. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
 33. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004;160(8):784-796.
 34. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Sharon S. Menstrual cycle Characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology*. 1993;4(2):135-142.
 35. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009;92:68-74.
 36. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277(5):389-393.
 37. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*. 1986;255(14):1904-1908.
 38. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter Ar. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):983-992.
 39. Rogers PA, Adamson GD, Al-Jefout M, Becker CM, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. WES/WERF Consortium for Research priorities in endometriosis. Research priorities for endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2):202-226.
 40. Woodworth SH, Singh M, Yussman MA, Sanfilippo JS, Cook CL, Lincoln SR. A prospective study on the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril*. 1995;64:651-652.

41. Candiani G, Danesino V, Gastaldi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56(2):230-234.
42. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159-170.
43. Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol.* 2002;22(3):165-182.
44. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: A randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):969-973.
45. Bonoche CM, Montenegro ML, Rosa ESJC, Ferriani RA, Meola J. Endometriosis and physical exercises: A systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:4.
46. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reprod.* 2010;25(6):1528-1535.
47. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151-154.
48. Figueira PG, Abrao MS, Krikun G, Taylor HS. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:10-17.
49. Kao AP, Wang KH, Chang CC, Lee JN, Long CY, Chen HS, et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertil Steril.* 2011;95:1308-1315. e1301.
50. Mok-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: Evidence to support the theory of coelomic metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:e35-e37.
51. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(Suppl 1):18-20.
52. Ballweg ML. Impact of endometriosis on women's health: Comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:201-218.
53. van Langendonck A, Casanas-Roux F, Dolmans MM, Donnez J. Potential involvement of hemoglobin and heme in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:561-570.
54. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, et al. Endometriosis: Novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril.* 2002;78:665-678.
55. Dziunycz P, Milewski L, Radomski D, Barcz E, Kaminski P, Roszkowski PI, et al. Elevated ghrelin levels in the peritoneal fluid of patients with endometriosis: Associations with vascular endothelial growth factor (VEGF) and inflammatory cytokines. *Fertil. Steril.* 2009;92:1844-1849.
56. Neto JN, Coelho TM, Aguiar GC, Carvalho LR, de Araujo AG, Girao MJ, et al. Experimental endometriosis reduction in rats treated with *Uncaria tomentosa* (cat's claw) extract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;154:205-208.
57. Romm A, Burgess I, Winston D, Zick SM, Crawford AM. Conditions of the reproductive organs. In: Romm A, editor. *Botanical medicine for women's health.* Churchill Livingstone: St. Louis, Missouri; 2010.p.211.
58. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:123.
59. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2004;56:419-435.
60. Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, Triolo O, Palmara VI, Vitale SG, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: From the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(5):897-904.
61. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, Triolo O, Ban Frangež H, Vrtačnik-Bokal E, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses.* 2017;103:10-20.
62. Jørgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, et al. Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril.* 2017;107(5):1191-1199. e2.
63. Salmeri FM, Laganà AS, Sofo V, Triolo O, Sturlese E, Retto G, et al. Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod Sci.* 2015;22(2):165-172.
64. Hey-Cunningham AJ, Peters KM, Zevallos HB, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;5:1033-1056.

65. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: A systematic review. *Reprod Biol Endo-crinol.* 2011;9:89.
66. Ferrero S, Venturini PL, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Pharmacological treatment of endometriosis: Experience with 23 Aromatase inhibitors. *Drugs.* 2009;69(8):943-952.
67. Perricos A, Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(13):1391-1397.
68. Ilhan M, Gurağaç Dereli FT, Akkol EK. Novel drug targets with traditional herbal medicines for overcoming endometriosis. *Curr Drug Deliv.* 2019;16(5):386-399.
69. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: A systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):637-653.
70. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16:651-674.
71. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:1059-1064.
72. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Yoshino O, Ito M, Hasegawa A, et al. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometriotic stromal cells. *Endocrinology.* 2008;149:1260-1267.
73. Baka S, Frangou-Plemenou M, Panagiopoulou E, Makrakis E, Kaltsakas G, Hassiakos D, et al. The expression of human leukocyte antigens class I and II in women with endometriosis or adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:419-424.
74. Vernet-Tomas Mdel M, Perez-Ares CT, Verdu N, Molinero JL, Fernandez-Figueras MT, Carreras R. The endometria of patients with endometriosis show higher expression of class I human leukocyte antigen than the endometria of healthy women. *Fertil Steril.* 2006;85:78-83.
75. Semino C, Semino A, Pietra G, Mingari MC, Barocci S, Venturini PL, et al. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64:909-916.
76. Wang X, Lin Q, Guo S. Study on polymorphism of human leukocyte antigen I in patients with endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2001;36:150-152.
77. Liu Y, Luo L, Zhao H. Immunohistochemical study of HLA-DR antigen in endometrial tissue of patients with endometriosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2002;22:60-61.
78. Ota H, Igarashi S: Expression of major histocompatibility complex class II antigen in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 1993; 60:834-838.
79. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms K. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium. *Hum Reprod.* 2006;21:864-869.
80. Maeda N, Izumiya C, Taniguchi K, Matsushima S, Fukaya T. Role of NK cells and HLA-G in endometriosis. *Front Biosci.* 2012;4:1568-1581.
81. Hornung D, Fujii E, Lim KH, Vigne JL, McMaster MT, Taylor RN. Histocompatibility leukocyte antigen-G is not expressed by endometriosis or endometrial tissue. *Fertil Steril.* 2001;75:814-817.
82. Jiang QY, Wu RJ. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: A review. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:562-567.
83. Pellegrini C, Gori I, Achdari C, Hornung D, Chardonens E, Wunder D, et al. The expression of estrogen receptors as well as GREB1, c-MYC, and cyclin D1, estrogen-regulated genes implicated in proliferation, is increased in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98:1200-1208.
84. Chegini N, Rossi MJ, Masterson BJ. Platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF), and EGF and PDGF beta-receptors in human endometrial tissue: Localization and in vitro action. *Endocrinology.* 1992;130:2373-2385.
85. Klemmt PA, Carver JG, Koninckx P, McVeigh EJ, Mardon HJ. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: Towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod.* 2007;22:3139-3147.
86. Chung HW, Wen Y, Choi EA, Hao L, Moon HS, Yu HK P, et al. Pleiotrophin (PTN) and midkine (MK) mRNA expression in eutopic and ectopic endometrium in advanced stage endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:350-355.
87. Olivares C, Bilotas M, Buquet R, Borghi M, Sueldo C, Tesone M, et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;23:2701-2708.
88. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M, Carlstrom K. Interleukin I-beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril.* 2001;75:489-495.
89. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Bloom SR. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with

- pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2483-2487.
90. Yang X, Liu D, Murray TJ, Mitchell GC, Hesterman EV, Karchner SI, et al. The aryl hydrocarbon receptor constitutively represses c-myc transcription in human mammary tumor cells. *Oncogene.* 2005;24:7869-7881.
 91. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli UA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:855-859.
 92. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3921-3927.
 93. Watanabe A, Taniguchi F, Izawa M, Suou K, Uegaki T, Takai E, et al. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. *Hum Reprod.* 2009;24:3172-3179.
 94. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril.* 1992;58:929-933.
 95. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:643-649.
 96. Hinck L, Nathke IS, Papkoff J, Nelson WJ. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: Novel protein interactions and pathways of complex assembly. *J Cell Biol.* 1994;125:1327-1340.
 97. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Si-on-Vardy N. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139:226-232.
 98. Ris HW. The integration of a comprehensive medical program in a juvenile correctional institution. *J Am Med Womens Assoc.* 1975;30:367-378.
 99. Poncelet C, Cornelis F, Tepper M, Sauce E, Magan N, Wolf JP, et al. Expression of E- and N-cadherin and CD44 in endometrium and hydrosalpinges from infertile women. *Fertil Steril.* 2010; 94:2909-2912.
 100. Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, Kumagai K, Ueki K, et al. Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2002;16:391-402.
 101. Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell.* 2012;149:1192-1205.
 102. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/betacatenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One.* 2013; 8:e76808.
 103. Chen GT, Tai CT, Yeh LS, Yang TC, Tsai HD. Identification of the cadherin subtypes present in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. *Mol Reprod Dev.* 2002;62:289-294.
 104. Koks CA, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Evers JL. Adhesion of menstrual endometrium to extracellular matrix: the possible role of integrin alpha(6) beta(1) and laminin interaction. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:170-177.
 105. D'Amico F, Skarmoutsou E, Quaderno G, Malaponte G, La Corte C, Scibilia G, et al. Expression and localisation of osteopontin and prominin-1 (CD133) in patients with endometriosis. *Int J Mol Med.* 2013;31:1011-1016.
 106. Chang JH, Au HK, Lee WC, Chi CC, Ling TY, Wang LM, et al. Expression of the pluripotent transcription factor OCT4 promotes cell migration in endometriosis. *Fertil Steril.* 2013;99:1332-99. e1335.
 107. Forte A, Schettino MT, Finicelli M, Cipollaro M, Colacurci N, Cobellis L, et al. Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues. *Mol Med.* 2009;15:392-401.
 108. Braundmeier AG, Nowak RA. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Am J Reprod Immunol.* 2006;56:201-214.
 109. Chung HW2, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril.* 2002;78:787-795.
 110. Sharpe-Timms KL, Keisler LW, McIntush EW, Keisler DH. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril.* 1998;69:1128-1134.
 111. Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, Stouffer RL. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:1115-1121.
 112. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006;132:501-509.
 113. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-Ter Steege JC, Thijssen VL, Evers JL, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1089-1095.

114. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407:242-248.
115. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R, Hautala L, Chiu PC, Yeung WS. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:121-133.
116. Julkunen M, Koistinen R, Sjoberg J, Rutanen EM, Wahlstrom T, Seppala M. Secretory endometrium synthesizes placental protein 14. *Endocrinology*. 1986;118:1782-1786.
117. Telimaa S, Kauppila A, Ronnberg L, Suikkari AM, Seppala M. Elevated serum levels of endometrial secretory protein PP14 in patients with advanced endometriosis. Suppression by treatment with danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:866-871.
118. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3(1):28.
119. Laganà AS, Sofò V, Salmeri FM, Palmara VI, Triolo O, Terzić MM, et al. Oxidative stress during ovarian torsion in pediatric and adolescent patients: Changing the perspective of the disease. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):416-423.
120. Augoulea G, Mastorakos G, Lambrinouadaki I, Christodoulakos G, Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(2):75-81.
121. Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, Triolo O, Palmara VI, Vitale SG, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: From the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(5):897-904.
122. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):2014-2020.
123. Carvalho LFP, Samadder AN, Agarwal A, Fernandez LFC, Abrão MS. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: Systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(4):1033-1040.
124. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92:1825-1833.
125. D'Hooghe TM: Endometriosis. In: Berek JS, editor. *Berek & Novak's gynecology*. 15th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p.505-557.
126. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Data-base Syst Rev*. 2016;1(5):CD012179.
127. Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril*. 2013;15;99(4):1135-1145.
128. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-2704.
129. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2698-2711.
130. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins*. 1979;18:655-661.
131. Andersson KE. Side-effects of prostaglandin synthetase inhibitors. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1979;87:101-104.
132. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:291-305.
133. Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):550-554.
134. Taniguchi F, Higaki H, Azuma Y, Deura I, Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone analogues reduce the proliferation of endometrial stromal cells but not endometriotic cells. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75:9-15.
135. Vasilakis C, Jick HM, Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet*. 1999;354:1610-1611.
136. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005072.
137. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9:5142-5144.
138. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8(3):CD006568.
139. Colette S, Lousse JC, Defrère S, Curaba M, Heiller JF, Van Langendonck A, et al. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24:2133-2141.
140. Colette S, Donnez J. Are aromatase inhibitors effective

- in endometriosis treatment? *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(7):917-931.
141. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. 2005;26:423-438.
 142. Schaff EA. Mifepristone: Ten years later. *Contraception*. 2010;81:1-7.
 143. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril*. 1996;65:23-28.
 144. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1151-1156.
 145. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409-420.
 146. Bressler LH, Bernardi LA, Snyder MA, Wei JJ, Bulun S. Treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain with Ulipristal Acetate and associated endometrial changes. *HSOA J Reprod Med Gynaecol Obstet*. 2017;2:008.
 147. Chwalisz K, Mattia-Goldberg C, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril*. 2004;82(Suppl):S83-S84.
 148. Bulun SE. Mechanism of disease. *Endometriosis*. *N Engl J Med*. 2009;360:268-279.
 149. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril*. 2004;81(Suppl 1):775-779.
 150. Lu D, Song H, Shi G. Anti-TNF- α treatment for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;28(3):CD008088.
 151. Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(3):167-170.
 152. Pritts EA, Zhao D, et al. PPAR-gamma decreases endometrial stromal cell transcription and translation of RANTES in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1841-1844.
 153. Ohama Y, Harada T, Iwabe T, Taniguchi F, Takenaka Y, Terakawa N. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand reduced tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 production and growth in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2008;89(2):3117.
 154. Hornung D, Chao VA, Vigne JL, Wallwiener D, Taylor RN. Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(1):20-24.
 155. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364:1789-1799.
 156. Giudice, L.C. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362:2389-2398.
 157. Giaginis C, Margeli A, Theocharis S. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands as investigational modulators of angiogenesis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(10):1561-1572.
 158. Zhou HE, Nothnack WB. The relevancy of the matrix metalloproteinase system to the pathophysiology of endometriosis. *Front Biosci*. 2005;10:569-575.
 159. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Efficacy of recombinant human interferon a-2b on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:95-99.
 160. Ingelmo JMR, Quereda F, Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon- α -2b in a murine model. *Fertil Steril*. 1999;71(5):907-911.
 161. Ali AFM, Fateen B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-Tobge A. Laparoscopic intraperitoneal injection of human interferon (-2b in the treatment of pelvic endometriosis: A new modality. *Obstet Gynecol*. 2000;95(Suppl):S47-S48.
 162. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64:151-154.
 163. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis*. 2005;8:147-156.
 164. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2007;13:331-342.
 166. Hur SE, Lee JY, Moon HS, Chung HW. Angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 expression in eutopic endometrium in advanced endometriosis. *Mol Hum Re-prod*. 2006;12:421-426.
 166. Laschke MW, Menger MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:682-702.
 167. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG, et al. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril*. 2005;83:793-795.
 168. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2889-2899.

169. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Meresman GF, Barañao RI. Effect of vascular endothelial growth factor inhibition on endometrial implant development in a murine model of endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18:614-622.
170. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2007;96:1788-1795.
171. Dahut WL, Lakhani NJ, Gulley JL, Arlen PM, Kohn EC, Kotz H, et al. Phase I clinical trial of oral 2-methoxyestradiol, an antiangiogenic and apoptotic agent, in patients with solid tumors. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:22-27.
172. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, Rohan RM, Efstathiou JA, Short SM, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril.* 2005;84(Suppl 2):S1144-S1155.
173. Cao Y, Xue L. Angiostatin. *Semin Thromb Hemost.* 2004;30(1):83-93. doi:10.1055/s-2004-822973.
174. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:245-263.
175. Vlahos NF, Gregoriou O, Deliveliotou A, Perrea D, Vlachos A, Zhao Y, et al. Effect of pentoxifylline on vascular endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril.* 2010;93:1316-1323.
176. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18:319-328.
177. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD007677.
178. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2489-2494.
179. Almassinokiani F, Mehdizadeh A, Sariri E, Rezaei M, Almasi A, Akbari H, et al. Effects of simvastatin in prevention of pain recurrences after surgery for endometriosis. *Med Sci Monit.* 2013;19:534-539.
180. Sokalska A1, Hawkins AB, Yamaguchi T, Duleba AJ. Lipophilic statins inhibit growth and reduce invasiveness of human endometrial stromal cells. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):535-541.
181. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1667-1675.
182. Chung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril.* 2002;78(4):787-795.
183. Sokalska A, Wong DH, Cress A, Piotrowski PC, Rzepczynska I, Villanueva J, et al. Simvastatin induces apoptosis and alters cytoskeleton in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3453-3459.
184. Sokalska A, Cress A, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Taylor HS, Ortega I, et al. Simvastatin decreases invasiveness of human endometrial stromal cells. *Biol Reprod.* 2012;87:1-6.
185. Sokalska A, Anderson M, Villanueva J, Ortega I, Bruner-Tran KL, Osteen KG, et al. Effects of simvastatin on retinoic acid system in primary human endometrial stromal cells and in a chimeric model of human endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E463-471.
186. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, Gungor T, Aksoy Y, Lordlar N, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(2):291-299.
187. Taylor HS, Alderman Iii M, D'Hooghe TM, Fazleabas AT, Duleba AJ. Effect of simvastatin on baboon endometriosis. *Biol Reprod.* 2017;97(1):32-38.
188. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod.* 2006;75(1):107-111.
189. Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Narahara H. Simvastatin inhibits the proliferation and the contractility of human endometriotic stromal cells: A promising agent for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2097-2099.
190. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, Gungor T, Aksoy Y, Lordlar N, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(2):291-299.
191. Vitagliano A, Noventa M, Quaranta M, Gizzo S. Statins as targeted "Magical Pills" for the conservative treatment of endometriosis: May potential adverse effects on female infertility represent the "Dark Side of the Same Coin"? A Systematic Review of Literature. *Reprod Sci.* 2016;23(4):415-428.

Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)

Coping styles and emotional states in patients with chronic kidney insufficiency (CRI)

Laura-M Sánchez-Castillejo¹, Erika-Paola Angarita-Fuentes², Sergio Andrés Santafé Martínez³, Jesús Forgiony-Santos^{4*}

RESUMEN

Introducción: El afrontamiento es definido como aquellas estrategias que tiene el paciente para minimizar el impacto negativo causado por la enfermedad y a su vez las alteraciones emocionales que afectan su bienestar psicológico y su entorno

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.13>

ORCID: 0000-0002-1772-5820¹

ORCID: 0000-0003-3485-0698²

ORCID: 0000-0002-8390-1108³

ORCID: 0000-0002-2686-7679^{4*}

¹Estudiante de Psicología. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

E-mail: l_sanchez8@unisimon.edu.co

²Estudiante de Psicología. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

E-mail: e_angarita1@unisimon.edu.co

³Estudiante de Psicología. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

E-mail: s_santafe8@unisimon.edu.co

⁴Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

E-mail: j.forgiony@unisimonbolivar.edu.co

*Autor de Correspondencia: Jesús Forgiony-Santos, Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

E-mail: j.forgiony@unisimonbolivar.edu.co

Recibido: 6 de agosto de 2020

Aceptado: 1 de mayo 20212

familiar y social. **Objetivo:** Contrastar el desarrollo de estudios referentes a estilos de afrontamiento y los estados emocionales en personas con insuficiencia renal crónica. **Método:** Se emplearon bases de datos como REDALYC, SCIELO, SCIEDIREC, Repositorios Universitarios, abordando publicaciones entre los años 2011 a 2019, los criterios de búsqueda fueron “afrontamiento”, “estilos de afrontamiento”, “estados emocionales”, afrontamiento e Insuficiencia renal” “insuficiencia renal crónica”. Los instrumentos usados para la sistematización fue la Matriz Bibliográfica, mientras que, para la codificación y análisis de la información se hizo uso del Software de análisis cualitativo Atlas ti. **Resultados:** Los artículos analizados muestran mayor tendencia de estudio en el área clínica y de la salud. En cuanto a los referentes teóricos, Lazarus y Folkman presentan mayor tendencia frente al afrontamiento y Daniel Goleman frente a la inteligencia emocional; en relación con preferencias metodológicas, el enfoque cuantitativo sobresale de otros enfoques investigativos. De acuerdo a los instrumentos más utilizados prima la entrevista semiestructurada, inventario de estrategias de afrontamiento (CSI) y el Inventario de Inteligencia Emocional (EQ-i). **Conclusión:** Se puede inferir que, los estilos de afrontamiento y estados emocionales en la población con IRC no han conseguido un amplio margen de estudios y representan un amplio margen de estudio para la labor del Profesional en Psicología.

Palabras clave: Afrontamiento, estilos de afrontamiento, estados emocionales, afrontamiento e insuficiencia renal.

SUMMARY

Introduction: *Coping is defined as those strategies that the patient has to minimize the negative impact caused by the disease and in turn the emotional alterations that affect their psychological well-being and their family and social environment. Objective:* *To contrast the development of studies concerning coping styles and emotional states in people with CKD, Method:* *Databases such as REDALYC, SCIELO, SCIENCE DIRECT, University Repositories were used, addressing publications between the years 2011 to 2019, the search criteria were “coping”, “coping styles”, “emotional states”, coping and “renal insufficiency” “chronic renal failure”. The instruments used for systematization were the Bibliographic Matrix, while the qualitative analysis software Atlas Ti was used for coding and analysis of the information. Results:* *The articles analyzed show a greater tendency to study in the clinical and health area. Regarding theoretical references, Lazarus and Folkman show a greater tendency towards coping and Daniel Goleman towards emotional intelligence; in relation to methodological preferences, the quantitative approach stands out from other research approaches. According to the most used instruments, the semi-structured interview, the Coping Strategies Inventory (CSI) and the Emotional Intelligence Inventory (EQ-i) are the most used. In conclusion, it can be inferred that coping styles and emotional states in the population with CKD have not achieved a wide margin of studies and represent a wide margin of study for the work of the Psychology Professional.*

Keywords: *Coping, coping styles, emotional states, coping and renal failure.*

INTRODUCCIÓN

Las estrategias de afrontamiento frente a el padecimiento de alguna enfermedad, ha sido estudiado desde diferentes perspectivas y por diferentes investigadores (1-5). Investigaciones en las cuales se observa la identificación, asociación y caracterización de los estilos de afrontamiento que identifican los mecanismos adaptativos existentes en el área psicológica, afectiva y social que se emplean por personas con enfermedades crónicas como cáncer e insuficiencia renal, así como el déficit intelectual, en cualquier caso se reconoce que existen recursos que se emplean en mayor y menor medida y que estos se asocian a manifestaciones internas

(cognitivas) y externas en el sujeto (conductas evitativas o centradas en el problema).

Lo anterior es complementado por la investigación propuesta por García (6), en la cual, buscaban identificar la prevalencia de los mecanismos adaptativos en el área de lo psicológico, afectivo y social que utiliza el paciente con insuficiencia renal crónica bajo tratamiento de hemodiálisis; y cuyos resultados demuestran que la mayoría de las personas con enfermedad renal bajo tratamiento de hemodiálisis, utilizan diferentes mecanismos de adaptación a su proceso lo cual depende completamente del ambiente en el que se desarrollan y el acompañamiento familiar que reciben (7), siendo los más destacados los mecanismos afectivos y los mecanismos sociales.

Sobre el afrontamiento, se puede definir como aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas y/o internas que son evaluadas como excedentes o desbordantes de los recursos del individuo (8). En otras palabras, se puede decir que son respuestas adaptativas que tiene cada persona para enfrentar determinada situación difícil de afrontar y que genera estrés. Por otra parte, el afrontamiento forma parte de la gama de recursos psicológicos de cualquier sujeto y es una de las variables personales declaradas como partícipes en los niveles de calidad de vida (9).

El afrontamiento centrado en el problema, está enfocado en la resolución del problema, inmerso en él tiene las demandas internas o ambientales que presentan amenaza y descompensan o alteran la relación entre el individuo y el entorno, ya sea cambiando las circunstancias problemáticas o aportando recursos que hagan frente al efecto aversivo de las condiciones ambientales. Por otro lado, se encuentra el afrontamiento que se centra en las emociones, estas tienen como función la regulación emocional, donde se encuentran los esfuerzos para confrontar y mejorar el malestar, se da paso al manejo de los estados emocionales provocados por la situación estresante.

No obstante, existen diferentes estrategias para afrontar una situación, pero el uso de unas u otras suele estar determinados por la naturaleza del factor estresor y las circunstancias en las que se produce la situación estresante (10), se plantean ocho categorías de las cuales se

puede afrontar una situación las cuales son: confrontación, planificación, distanciamiento, autocontrol, aceptación de responsabilidades, escape-evitación, reevaluación positiva y búsqueda de apoyo social, estas permiten que se pueda hacer frente a una situación teniendo en cuenta que ante sucesos estresantes las personas pueden reaccionar de forma diferente, utilizando distintas estrategias.

Por otro lado, la manera como una persona afronta una situación cambia a lo largo del tiempo y varía dependiendo del estresor, la severidad del estresor (11). El afrontamiento busca calmar o suavizar el impacto que genera una determinada situación estresante, sin embargo, no siempre es saludable puesto que a veces las personas adoptan estrategias que producen más dificultades, estas estrategias varían dependiendo de la persona por lo que el comportamiento frente una situación no puede generalizarse en toda la población.

Dentro de las estrategias de afrontamiento se encuentra el Religioso en donde los individuos afrontan sus situaciones de vida mediante la fortaleza que emerge de sus creencias y prácticas religiosas, las personas con nivel más alto de afrontamiento son las que se más se benefician de este método. Mediante la religión y las creencias los pacientes logran transformar su vida, relacionando lo sagrado y lo espiritual, obtienen el control de cambiar los aspectos negativos que produce la enfermedad (12).

Existen dos clasificaciones importantes a considerar en la presente investigación, el afrontamiento religioso positivo y el afrontamiento religioso negativo. El afrontamiento religioso positivo consiste en estrategias de colaboración, búsqueda de apoyo espiritual, conexión espiritual, purificación religiosa, búsqueda de ayuda de miembros del clero, ayuda religiosa y perdón religioso. Este tipo de afrontamiento se caracteriza en buscar fuentes de apoyo como lo es la iglesia, leer libros religiosos, escuchar música, refugiándose en la religión para mitigar las emociones y el dolor que causa la enfermedad (13).

Actualmente, se considera que las enfermedades crónicas son generadoras de estrés en las personas que las padecen, pues implican que va a ocurrir un proceso de deterioro continuo tanto a nivel biológico, como psicológico y social por varios

años, es así, que se afecta su calidad de vida, por tal motivo, las enfermedades crónicas no sólo son percibidas como una amenaza debido a la pérdida de funciones importantes para el bienestar de la persona, sino que también son un desafío dadas las nuevas condiciones bajo las que se debe seguir viviendo (14).

Por otra parte, existen manifestaciones emocionales que se activan como reacción ante una situación percibida, son generados de respuestas fisiológicas y de experiencias subjetivas asociadas al placer o disgusto. Se considera la emoción como un elemento clave estructurantes o des estructurante sobre las manifestaciones conductuales derivadas de las estrategias de afrontamiento asociadas a diversos tipos de enfermedades, como lo demuestra Lemos (8) al contrastar la existencia del afecto negativo como factor común entre la depresión, la ansiedad y la ira rasgo, mediante un estudio correlacional descriptivo, en donde los instrumentos aplicados fueron las escalas rasgo de los cuestionarios de depresión, ansiedad e ira (9). En cuanto a los resultados, estos señalan que la importancia de considerar modelos dimensionales para el abordaje de la emoción en esta población. Esta investigación aporta características y dimensiones propias de la inteligencia emocional.

Los estados emocionales se dan como como reacción ante una situación percibida, las emociones pueden generar sentimientos subjetivos de placer o de disgusto, respuestas fisiológicas como el aumento del ritmo cardíaco y respuestas conductuales. Se afirma que las emociones (los sentimientos) están antes de las respuestas fisiológicas, no siendo estas fundamentales en comparación con los primeros, sino al contrario). Esto incluye la cognición, los pensamientos e interpretaciones de la percepción de cada estímulo, por lo que la experiencia de una emoción no se ve limitada a la interpretación de nuestra respuesta fisiológica (15).

Se plantea que la emoción no se deriva directamente de la percepción de un estímulo, sino que este ocasiona unos cambios corporales, cuya percepción por parte del individuo da lugar a la emoción. Es así que, las reacciones viscerales y las reacciones corporales motoras son igualmente importantes y centrales para los estados emocionales. Entonces se propone

que la corteza cerebral recibe e interpreta los estímulos sensoriales que provocan emoción, produciendo cambios en los órganos viscerales a través del sistema nervioso autónomo y en los músculos del esqueleto a través del sistema nervioso somático (16).

En relación con esto, se plantea que el uso de las principales emociones negativas: el miedo, la ira, la tristeza, el asco, identificadas en el proceso de asimilación y son las que más inciden en la salud mental. La ira, es un componente complejo que la persona se tiende a volver agresiva, genera frustración, inhibe las reacciones indeseables, evitando la situación de confrontación. Obviando que esta emoción puede estar polarizada, ya que puede ser positiva o negativa, dependiendo de que la genere, qué consecuencias y que experiencia presenta el individuo (17).

Por otro lado, el miedo, es definido como una de las reacciones generadora de mayor cantidad de trastornos mentales, conductuales y emocionales. Este genera ansiedad, reacción ante un peligro, genera una amenaza, ausencia de afrontamiento, se minimiza la eficacia y rendimiento ante cualquier proceso, moviliza gran cantidad de energía. La tristeza, es vista como una emoción desagradable, mas, no es netamente negativa, dependiendo de la experiencia subjetiva del individuo, vista desde el fin del proyecto esta presenta aumento de la frecuencia cardíaca, pérdida o daño que no puede ser reparado, desánimo, melancolía, genera disminución de la actividad, pérdida de concentración (17).

Considerando todo lo anteriormente mencionado, el objetivo que enmarca este documento está encaminado a contrastar el estado de desarrollo de estudios referentes a estilos de afrontamiento y los estados emocionales en personas con insuficiencia renal crónica. Para ello se establecen como dimensiones de análisis el determinar las principales áreas o campos de la psicología donde se desarrollan investigaciones con estas categorías. Como segundo elemento de análisis se identifica los principales referentes teóricos o disciplinares abordados en las investigaciones de afrontamiento y los estados emocionales. Finalmente, las categorías ya mencionadas permitieron conocer las principales tendencias y perspectivas metodológicas desarrolladas describiendo los instrumentos y

técnicas usados para el estudio de afrontamiento y estados emocionales.

Como se ha visto hasta aquí, la insuficiencia renal crónica (IRC) impone cambios significativos en la vida del paciente (cambios psicológicos, económicos, familiares, y laborales) todo esto supone una adaptación a su nuevo modo de vida, tanto para él como para la familia, los cambios emocionales suponen como se ha dicho, un deterioro en las relaciones y consigo mismo, es por ello que se hace necesario, visibilizar el fenómeno de estudio como un elemento determinante en la calidad de vida.

Por lo tanto, la importancia de esta investigación surge de la necesidad de conocer los mecanismos o estilos en que el paciente afronta su enfermedad y a su vez indagar sobre los procesos y/o estados emocionales que se ven afectados por la IRC, siendo el principal aporte desde la psicología, el poder integrar los procesos psicológicos, específicamente de orden emocional a los procesos físicos. Ya que, desde tiempos memorables se busca saber el porqué de la conducta del hombre en su entorno; esta investigación permitirá conocer el comportamiento emocional del hombre en el proceso de su enfermedad y cómo esta afecta diferentes aspectos de su vida.

MÉTODOS

La presente investigación es abordada desde un análisis sistemático de la literatura o estado del arte (18-20). Se considera que toda revisión documental sobre un sujeto o fenómeno que es tomada, interpretada y se trasciende de forma reflexiva el conocimiento que se ha adquirido. Entonces, se hace énfasis la cualidad e interpretación (21) que los investigadores plasman en los resultados de sus investigaciones frente al objeto de estudio, reconociendo las situaciones y visión del mundo de formas diferentes, de una forma holística, integrando como un todo, el propósito de la investigación, es comprender esas experiencias desde su propio entorno.

Asimismo, para llevar a cabo el estudio o análisis documental se emplearon los criterios de inclusión en el rastreo para el análisis, las palabras “afrontamiento” “estrategias

de afrontamiento” “emociones” “estados emocionales” “insuficiencia renal crónica”, las categorías de análisis fueron establecidas de manera deductiva reconociendo la estructura básica de una investigación desde la descripción del enfoque metodológico pasando por las áreas o ciencias que reconocen esta variable de estudio, metodologías empleadas, concepción epistemológica del afrontamiento y de los estados emocionales en las investigaciones, rastreándose 34 documentos que contemplan trabajos de pregrado y posgrado de universidades públicas y privadas, investigaciones y artículos de las fuentes de Scielo, Redalyc, ScienceDirec, Google académico entre otros. Esta revisión documental, se hace entre los años comprendidos desde el 2011 hasta el 2019. La sistematización y análisis de recurrencias en la codificación de

los criterios de inclusión en todos los artículos y documentos, se realizó a partir del programa analítico Atlas ti (22).

RESULTADOS

Teniendo en cuenta los criterios de búsqueda especificados en el apartado anterior, se logra establecer una tendencia en torno a las categorías de estudio en donde se logra identificar que, de acuerdo a las categorías estudiadas en la presente investigación “Estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)” se encontró y elaboro la revisión sistemática con 34 documentos, bajo la mirada Internacional, nacional y regional o local.

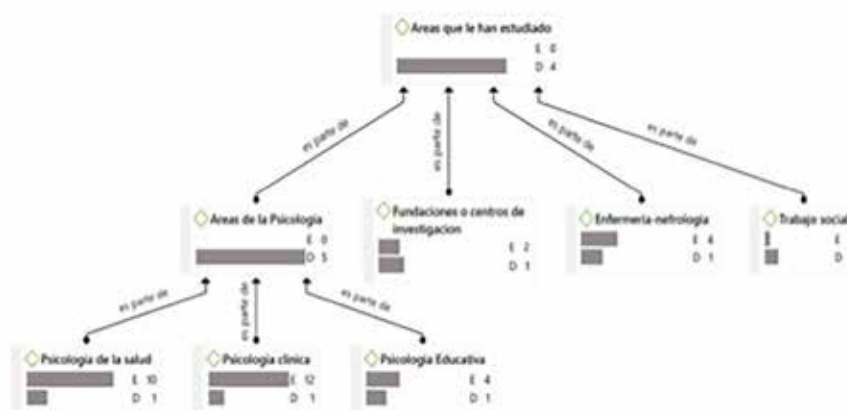


Figura 1. Principales áreas o campos de la psicología donde se desarrollan investigaciones de afrontamiento y los estados emocionales. Fuente: Elaboración propia.

Frente al rastreo y búsqueda de las áreas de estudio, tal y como lo muestra la Figura 1, se reconoce con una Densidad de 4, que permite fundamentar que no solo se estudia el afrontamiento y emociones en relación a la IRC desde la Psicología, sino también desde la Enfermería-Nefrológica, el trabajo social y la medicina a través de fundaciones dedicadas al estudio de IR y sus consecuencias en diferentes áreas del paciente. De esta forma, se halló

incidencia en el área de la psicología Clínica, contando con una recurrencia en 12 documentos, E igual a 12, seguida por la psicología de la salud con 10 documentos, así mismo, la disciplina de la Enfermería-Nefrológica con 4 documentos, no se limita solo a tratar la salud física, sino que, ha incurrido en como el paciente afronta la enfermedad y como las estrategias de afrontamiento contribuyen en la adherencia al tratamiento de diálisis o hemodiálisis.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO Y ESTADOS EMOCIONALES

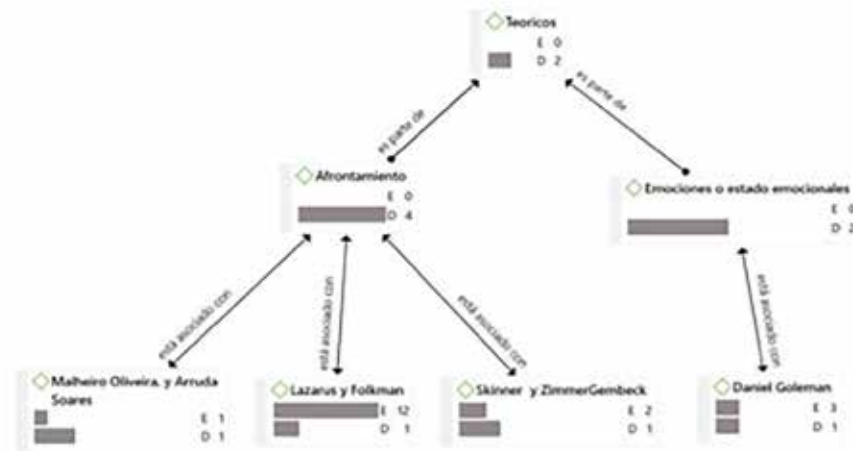


Figura 2. Principales referentes teóricos o disciplinares abordados en las investigaciones de afrontamiento y los estados emocionales. Fuente: Elaboración propia.

Ahora bien, en relación con los principales teóricos expuestos en la Figura 2, en ella identificamos las categorías estudiadas en la presente investigación. De acuerdo a la figura, en la categoría afrontamiento, puntúan Lazarus y Folkman (8) como principales exponentes de la misma, siendo citados en 12 estudios, siendo precursores de esta categoría, asimismo

dividiéndola en los grupos: El afrontamiento centrado en el problema, y el segundo grupo; mientras que, en la categoría de emociones, se encuentra Daniel Goleman (17) citado en 3 artículos, donde expone, la inteligencia emocional como protector frente a situaciones estresoras internas y/o externas.

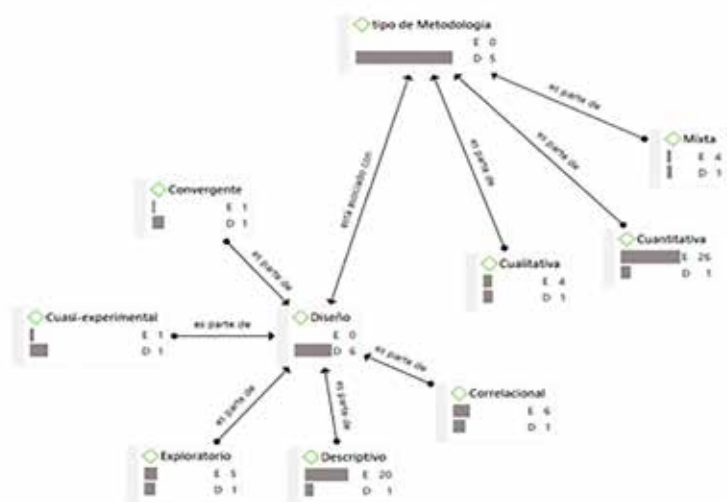


Figura 3. Principales tendencias y perspectivas metodológicas desarrolladas en las investigaciones de afrontamiento y los estados emocionales. Fuente: Elaboración propia.

En relación con la metodología implementada por las investigaciones rastreadas, en la Figura 3. Se observa, un primer apartado donde se exponen los enfoques y los enraizamientos a lo largo de la investigación, como se puede observar la gran mayoría de los estudios revisados, contaban con un enfoque cuantitativo, este cuenta con 26 artículos, por otro lado, el enfoque cualitativo cuenta con 4 documentos al igual que el enfoque mixto.

Prosiguiendo en el análisis metodológico, en el segundo apartado del gráfico, se exponen los diseños encontrados, como se puede observar, el diseño descriptivo tuvo mayor representación estando presente en 20 estudios seguido por el diseño correlacional con 6 estudios y el Exploratorio con 5. El cuasi-experimental y el convergente cuentan con 1 solo artículo cada uno. Cabe resaltar, que algunos de estos diseños se hicieron en conjunto.

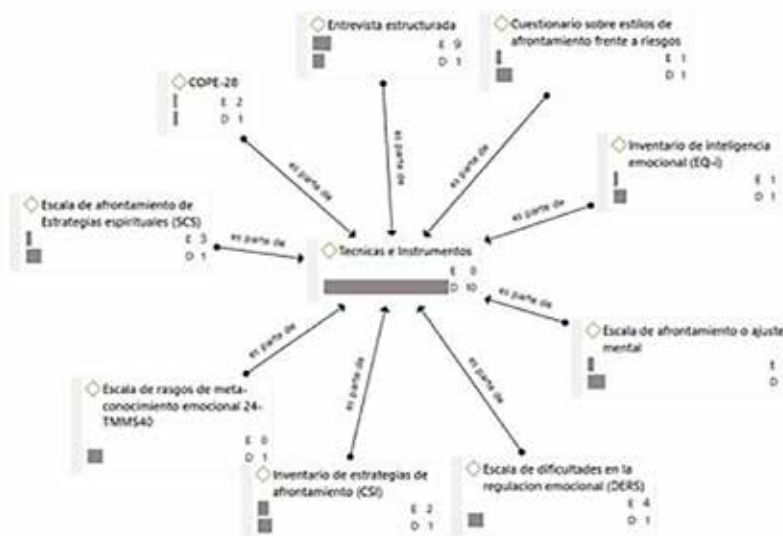


Figura 4. Instrumentos y técnicas usados para el estudio de afrontamiento y estados emocionales. Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a los instrumentos utilizados estos varían de acuerdo a los objetivos planteados por cada investigación, en la Figura 4, se exponen en los instrumentos que favorecen las categorías en relación con el fenómeno de la presente investigación. En ella se observa en mayor medida el uso de la entrevista semi-estructurada; la Escala de afrontamiento de estrategias espirituales (SCS); Escala de dificultades en la regulación emocional (DERS); COPE-28; el inventario de estrategias de afrontamiento; escala de afrontamiento o ajuste mental y por último el inventario de inteligencia emocional (EQ-i) (23). En la figura se puede observar el enraizamiento o la frecuencia de uso de cada uno de los instrumentos mencionados.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados alcanzados en relación con las áreas o disciplinas que brindan un espacio al estudio de este fenómeno relacionado con las categorías Afrontamiento y/o estados emocionales son pocas, pues al parecer se consideran más relevante le manejo de las emociones para algunos investigadores en el tema. Esto se puede relacionar con los hallazgos de la investigación realizada por Morales (24) quien sostiene que el afrontamiento está íntimamente relacionado con el manejo de las emociones, por lo tanto, está asociado también con la inteligencia emocional, demostrando que las estrategias

de afrontamiento empleadas por la población evaluada dependen del manejo de sus emociones, así como de sus relaciones sociales con el entorno.

Este punto de vista se complementa con la investigación realizada por Barquín (3), cuyos resultados alcanzados demuestran que las formas en la que los pacientes con una enfermedad crónica afrontan dicha realidad, se enfocan en el apoyo social o de su red familiar y en encontrar una solución a su problema o alternativas que le permitan manejar de la mejor manera posible todo lo que implica su enfermedad.

En relación con los teóricos de mayor relevancia y recurrencia dentro de las categorías afrontamiento y estados emocionales, se destacan los aportes de autores como Lazarus y Folkman (25) quienes establecen el afrontamiento como las respuestas cognitivas y conductuales empleadas por el hombre para responder a las demandas internas o externas exigidas, asimismo dentro de lo hallado, destacan la subdivisión de las estrategias planteadas que se activan en las personas ante la presencia o bajo la influencia de una circunstancia demandante de mundo externo, considerados como factores estresores.

Por lo tanto, desde los postulados teóricos se asemejan a los datos arrojados por las investigaciones como la realizada por Piergiovanni y Depaula (26) en la cual se establece una diferencia significativa entre las herramientas de afrontamiento empleadas de acuerdo al género, afirman que las mujeres frente a las demandas académicas, emplean recursos internos como las auto-instrucciones, y que esto brinda un valor diferencial en cuanto a la efectividad siendo más funcionales a la hora de responder ante este tipo de demandas puesto que también reconocen las redes de apoyo como recurso de afrontamiento (27).

Dentro de las principales tendencias y perspectivas metodológicas, el estudio cuantitativo de tipo descriptivo-correlacional, es el más utilizado donde se describen las categorías y presentan estudios oncológicos buscando la relación con la estrategia de afrontamiento más usadas, o bien sea relacionándolas con la inteligencia emocional (23), es así, que 26 de las 34 investigaciones cuentan con este enfoque mostrando mayor tendencia. De igual forma, se encuentran 5 estudios de diseño exploratorio, los cuales develan que aún hay características o

comportamientos desconocidos de las categorías a su vez que son poco abordados.

Por último, los principales diseños empleados, son el descriptivo y correlacional o en su efecto, el descriptivo correlacional (28); el diseño exploratorio no es muy empleado, siendo importante darle amplitud investigativa a la IRC. En relación con las técnicas e instrumentos empleados en el desarrollo de investigaciones, estos guardan coherencia con los objetivos propuestos y las metodologías adaptadas y ejecutadas con las poblaciones objeto.

CONCLUSIONES

Frente a las áreas del conocimiento y de aplicación de la psicología, que estudian estilos de afrontamiento y los estados emocionales, se hayo que, se ha abarcado mayor área, en el campo de la psicología clínica y de la salud, mas, es importante resaltar que no solo la psicología ha dado importancia a estas categorías, si no también otras disciplinas como la enfermería nefrológica y trabajo social, al igual que fundaciones o centros dedicados a la investigación de la IR.

A nivel metodológico, se observa que las principales tendencias metodológicas, prima el estudio cuantitativo, midiendo las variables. El estudio cualitativo por otro lado no ha tenido gran campo en estas investigaciones, siendo importante no solo observar y medir, sino también, darle significado a lo hallado dentro de las diferentes áreas investigadas.

Se reconoce la existencia de gran variedad de instrumentos destinados a evaluar, identificar o reconocer el afrontamiento, donde cobran relevancia la creación de entrevistas estructuradas; ya que esta se encuentra en gran parte de las investigaciones, de igual forma el uso de la observación como apoyo y elemento de enriquecimiento y comprensión de las diversas manifestaciones del afrontamiento.

A nivel internacional el panorama los estilos de afrontamiento y estados emocionales en pacientes con IRC, es poco explorado. Sin embargo, se visibiliza el afrontamiento con diferentes padecimientos o diferentes enfermedades tanto físicas como mentales. En Colombia,

existen aproximaciones a relacionar este con enfermedades cardíacas, hepáticas, diabetes, entre otras enfermedades crónicas, cabe hacer énfasis que en Cúcuta - Norte de Santander estos estudios no llegan a la tercera parte de los artículos revisados, por lo tanto, se puede inferir que este tipo de temas no es frecuentemente estudiado en nuestra región por lo tanto no se hallaron investigaciones que relacionen nuestras variables.

El estudio de las enfermedades crónicas y el componente emocional es diverso, sin embargo, el afrontamiento de acuerdo a los hallazgos del proceso de revisión sistemática de los documentos de referencia ha sido poco estudiado los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), dejando visible un campo de estudio poco explorado por parte de la psicología.

REFERENCIAS

- Bermejo J, Villaceros M, Fernández I. Escala de mitos en duelo. Relación con el estilo de afrontamiento evitativo y validación psicométrica [Escala de mitos en duelo. relación con el estilo de afrontamiento evitativo y la validación psicométrica]. *Acción Psicol.* 2016;13(2):129-149.
- Cabrera A, Rodríguez M, Crespo R, Ventura D, Amato D, Santillán C. Estilos de afrontamiento en pacientes incidentes en diálisis peritoneal ambulatoria. *Enfermería Nefrológica.* 2017;20:37-37.
- Barquín R, Medina M, Albéniz P. El uso de estrategias de afrontamiento del estrés en personas con discapacidad intelectual. *Interv Psicosoc.* 2018;2018a (2c):1-6.
- Flórez A, Caro F, Pérez M, Forgiony J, Rivera D. El afrontamiento y la familia como factores protectores y terapéuticos en la adherencia al tratamiento de pacientes con cáncer de mama. 2018 [citado el 13 de abril de 2021]; Disponible en: <https://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/2495>
- Romero E, Lucio E, Durán C, Ruiz A. Afrontamiento y algunos problemas internalizados y externalizados en niños. *Acta Investig Psicol.* 2017;7(3):27-57.
- García D, Ochoa M, Martínez N, González B, Sánchez M, et al. Prevalencia de los mecanismos de adaptación del paciente con enfermedad renal bajo tratamiento de hemodiálisis. *Rev Cuid.* 2016;7(1):11-44.
- Bonilla N, Forgiony J, Hernández J, Carrillo S, Rivera D, Nuván I, et al. Apoyo social percibido en el abordaje terapéutico de adolescentes con orientación suicida. 2018 [citado el 13 de abril de 2021]; Disponible en: <https://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/2492>
- Paredes R. Afrontamiento y soporte social en un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. Pontificia Universidad Católica del Perú; 2011.
- Chóliz, M. Psicología de La Emoción, El Proceso Emocional [Internet]. Scribd.com. [consultado el 13 de abril de 2021]. 2005;3: Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/162073181/Choliz-Mariano-Psicologia-de-la-emocion-el-proceso-emocional>
- Palmero F, Gómez C, Carpi A, Guerrero C. Perspectiva histórica de la psicología de la motivación. *Av Psicol Latinoam.* 2008;26(2):171-179.
- Ramos V, Piqueras J, Martínez A, Oblitas L. Emoción y cognición: Implicaciones para el tratamiento. *Ter Psicol.* 2009;27(2):227-237.
- Castaño A, Murillo O, González L. Afrontamiento y adaptación de mujeres con cáncer de mama. *Rev Cubana Enferm.* 2017;33(4).
- Gómez M, Galeano C, Jaramillo D. El estado del arte: una metodología de investigación. *Rev Colomb Cienc Soc.* 2015;6(2):423.
- Vargas M, Higueta C, Muñoz D. El estado del arte: una metodología de investigación. *Rev Colomb Cienc Soc.* 2015;6(2):423-442.
- Chino S. Metodología de la investigación. 6ª edición. Hdz Fdz Baptista.pdf. [cited 2021 Apr 13]; Available from: https://www.academia.edu/36971355/METODOLOGIA_DE_LA_INVESTIGACION_SEXTA_EDICION_HDZ_FDZ_BAPTISTA_pdf.
- Friese S. Qualitative Data Analysis with ATLAS.ti [Internet]. Atlasti.com. [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://atlasti.com/s-friese-qualitative-data-analysis-with-atlas-ti/>
- Goleman D. Inteligencia emocional (2009) (20ª edición) - [Internet]. Ucv.es. [cited 2021 Apr 13]. Available from: <https://online.ucv.es/resolucion/inteligencia-emocional-2009-20a-edicion-daniel-goleman/>
- Quiceno J, Vinaccia S. Creencias-prácticas y afrontamiento espiritual-religioso y características sociodemográficas en enfermos crónicos. *Psychol.* 2011;5(1):25-36.
- Hervás G, Jódar R. Adaptación al castellano de la Escala de Dificultades en la regulación emocional. *Clin Salud.* 2008;19(2):139-156.
- Bonilla N, Baham M, Forgiony J, Mora K, Montánchez M. Propiedades psicométricas de la escala de afrontamiento para la intervención psicológica en adolescentes COPE. 2018 [cited 2021 Apr 13]; Available from: <https://bonga.unisimon.edu.co/handle/20.500.12442/2499?show=full>
- Quiroz C, Méndez P, Valero C, Trujano R. Inventario de Estrategias de Afrontamiento: una replicación.

ESTILOS DE AFRONTAMIENTO Y ESTADOS EMOCIONALES

- Psicología y Salud. 2010;20(2):213-220.
22. Zayas A, Morales Sánchez L, Ruiz-González P, Guil R. Estrategias de afrontamiento y su capacidad predictiva en los niveles de resiliencia en una muestra de mujeres con cáncer de mama. *Int J Dev Educ Psychol Rev INFAD Psicol.* 2019;5(1):279-297.
 23. Fuentes P, Linares G., Rubio I, Jurado M. Brief emotional intelligence inventory for senior citizens (EQ-i-M20). *Psicothema.* 2014;26(4):524-530.
 24. Morales F. Relaciones entre afrontamiento del estrés cotidiano, autoconcepto, habilidades sociales e inteligencia emocional. *Eur J Educ Psychol.* 2018;10(2):41.
 25. Folkman, S, Lazarus R, Gruen R, DeLongis A. Valoración, afrontamiento, estado de salud y síntomas psicológicos. *Rev Person Psicol Social.* 1986;50(3):571.
 26. Piergiovanni L, Depaula P. Estudio descriptivo de la autoeficacia y las estrategias de afrontamiento al estrés en estudiantes universitarios argentinos. *Rev Mex Investig Educ.* 2018;23(77):413-432.
 27. Forgiony J, Bonilla N, Moncada A, García A, Ardila K, Castellanos O. Desafíos terapéuticos y funciones de las redes de apoyo en los esquemas de intervención del cáncer. *Arch Venez Farmacol Ter.* 2020;38(5).
 28. Emilia L, Patiño C, Barcelata B, Godnez E. Propiedades psicométricas de la Escala de Afrontamiento para Adolescentes (EA-A). *Rev Mex Invest Psic.* 2017;8(1):36-50.

Fetus as a patient in pregnant women with COVID-19

Feto como paciente en gestantes con COVID-19

Alexandra Rivero Fraute¹, Carlos Cabrera², Pedro Faneite³, Paulino Vigil-De Gracia⁴, César Cuadra⁵

SUMMARY

Introduction: *Fetus and placenta are an immunologically privileged unit, whose physiological changes during pregnancy intervenes in the behavior against SARS-CoV-2, describing a theoretical potential teratogenic damage due to receptors ACE-2 expression, necessary for SARS-CoV-2 intracellular transport in the epiblast, vital in organogenesis, as well as the current pharmacological therapy teratogenic effects, abortions, and fetal demise. Early Chinese reports pointed to the unlikely vertical transmission, however, the diagnostic test's low sensibility with the serological detection in fetal and neonatal blood samples of IgM Anti- E SARS-CoV-2 and IL-6 caused great controversy.* **Purpose of the study:** *To resume current data about fetal risks (real or potential) from a viral agent, pharmacological therapy, or placental damage from a worldwide literature data review.* **Methods:** *Articles in all languages about the SARS-CoV-2 infection in pregnant women and fetuses as a patient searched from*

LILACS, PUBMED, and Google Scholar from March 2020 to February 2021 were review. **Conclusion:** *A year later, it is seen that the placental damage is maternal and fetal vascular bad perfusion, like preeclampsia and chorioamnionitis, endothelitis, thrombosis, and inflammation, reconsidering fetal surveillance in COVID-19 pregnant women.*

Keywords: *Fetus, placenta, COVID- 19.*

RESUMEN

Introducción: *El feto y la placenta son una unidad inmunológicamente privilegiada, cuyos cambios fisiológicos durante el embarazo intervienen en el comportamiento frente al SARS-CoV-2, describiendo un daño teratogénico potencial teratogénico debido a la expresión de los receptores ACE-2, necesaria para el transporte intracelular del SARS-CoV-2 en el epiblasto, vital en la organogénesis, así como la*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.14>

ORCID 3-3171-6100¹
ORCID 2-3133-5183²
ORCID 3-1924-7663³
ORCID 2-1494-3664⁴
ORCID 1-7581-0495⁵

¹Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. UCV. Coordinadora del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela,

Recibido: 30 de marzo 2021
Aceptado: 23 de abril 2021

²MD Ph D, M. Sc en Bioética, Especialista en Docencia en Educación Superior. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal, Universidad Central de Venezuela.

³MD. PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología.

⁴MD. Medicina materno fetal, Complejo Hospitalario Dr. AAM Caja de Seguro Social. Investigador distinguido del Sistema Nacional de Investigación, SENACYT Panamá.

⁵M.Sc Microbiología. Profesor de postgrado microbiología clínica, Universidad de los Andes. CORPOGEN Nicaragua

E-mail: doctora_rivero@hotmail.com

*terapia farmacológica actual, efectos teratogénicos, abortos y muerte fetal. Los primeros informes chinos apuntaron a la transmisión vertical poco probable, sin embargo, las pruebas de diagnóstico de baja sensibilidad con la detección serológica en muestras de sangre fetal y neonatal de IgM Anti-E SARS-CoV-2 e IL-6 causaron gran controversia. **Objetivo:** Resumir los riesgos fetales (reales o potenciales) por causa del agente viral, la terapia farmacológica o el daño placentario a partir de una revisión de datos de la literatura mundial. **Métodos:** Fueron seleccionados artículos en todos los idiomas sobre la infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas y fetos como paciente, en una revisión de base de datos LILACS, PUBMED y Google Scholar de marzo de 2020 a febrero de 2021. **Conclusión:** Un año después, se reporta que el daño placentario es mala perfusión vascular materna y fetal, como preeclampsia y corioamnionitis, endotelitis, trombosis e inflamación, reconsiderando la vigilancia fetal en gestantes COVID-19.*

Palabras clave: Feto, placenta, COVID-19.

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a new zoonosis which etiologic agent, the coronavirus type 2, causal of the severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), represents an emergency in the global public health declared pandemic on 11 March 2020. Since its first description at the end of 2019, the SARS-CoV-2 has globally spread. In the mid - May 2020, more than 4.5 million people had been globally infected with over 300000 deaths (1). Is more than clear that the SARS-CoV-2 has relatively infected both men and women in almost the same proportion (2). However, numerous women during the pregnancy have been infected with SARS-CoV-2 and from the beginning of the pandemic to the present, the knowledge regarding possible effects of the virus and the pharmacologic therapy used on pregnancy have changed, as well as the knowledge regarding the “respiratory” behavior of this virus which has taken by surprise all the health providers because its particular behavior, where not only the lungs are a target organ, causing series of extrapulmonary manifestations such as cardiac, renal, hepatic, digestive, and neurological disorders, apart from the classical respiratory symptoms, inferring that the placenta and the fetus are not an exception (3).

The members of the coronavirus family are known for being responsible for severe complications during the pregnancy such as abortions, restricted fetal growth, and congenital anomalies (4). Only some scarce studies have reported relatively high adverse perinatal results in pregnant women affected by SARS-CoV-2 in the late stages of the pregnancy (4). The role of the human placenta, which has an immunologic barrier against the entrance of pathogens, besides maintaining the immunological tolerance to the fetal cells, is theoretically proposed as a fetal and neonatal protection mechanism against the SARS-CoV-2 (5). Considering the possible adverse effect of the SARS-CoV-2 as a causal agent, the risks of the anti- COVID-19 pharmacotherapy and the possible placental damage over the fetus as a patient in the pregnant women during the different trimesters are reviewed, based on the evolution of the theories and evidence during this year of pandemic, in order as a purpose of the study to provide current data about fetal risks (real or potential) from a viral agent, pharmacological therapy or placental damage from a worldwide literature data review from LILACS, PUBMED and Google Scholar from March 2020 to February 2021 including articles in all languages, case reports, updates, and protocols of major health organizations.

Adverse effect by etiological agent

In analogy with the severe acute respiratory syndrome (SARS, by its acronym in English) and the Middle East respiratory syndrome (MERS), during the beginning of the pandemic, it was considered that the infection by SARS-CoV-2 during the conception of the early pregnancy represented a higher risk of presenting neurological development defects in the fetus (6), the scientific evidence shows that the causal agent of COVID-19, the SARS-CoV-2, could pass both placental barriers (viral IgM detected in newborns hours after the birth) (7) and the hemato-encephalic barrier (virus detected in the cerebrospinal fluid) (8).

As the virus can enter the placenta and theoretically to the nervous system, the virus was considered by itself able to provoke some adverse effects over the pathogenesis of the neural tube defects in pregnant women with COVID-19.

Also, it was proposed that the coronavirus, SARS-CoV-2, shall have teratogenic potential, using as cellular entrance the angiotensin-converting 2 enzyme (ACE2) receptor and the proteases S expressed on the developing embryo. Particularly, the ACE2 receptors and S proteases are expressed on the early gametes, zygotes, and embryos of 4 cells (9). Therefore, the direct infection transmission of the blastocyst cells by SARS-CoV-2 was considered possible but has not been confirmed so far. In the developing embryo, is crucial the health of these cells in the epiblast, as the organogenesis is derived from these cells.

Any functional alteration of the early embryonic cells by the viral infection can lead to defects or anomalies. Another teratogenic effect attributed to this new pathogen is the vascular disruption processes by hyperthermia and hypoxia within the maternal clinical symptoms. It was considered that a higher risk of developing congenital defects existed if the infection by SARS-CoV-2 occurred during the early stages of the pregnancy, is included within the national protocols the extreme surveillance before the possible occurrence of neural tube defects through the early and detailed neurosonography in the first and second quarter (6). Nevertheless, until this date it has not been associated with an increase in neural tube defects; actually, the severity of the pandemic of COVID-19 has interrupted the normal advice to the patient process, recompilation of cases, and data processing. Therefore, as there is not knowledge unknown about the COVID-19 and the complications of the neurologic development, there is an urgent need for continuous data gathering regarding the clinical cases of infection by COVID-19 in pregnancy, especially during the first quarter or beginning of the second trimester to improve our comprehension about the role of the COVID-19 over the neural tube defects (10).

Adverse effect by pharmacologic therapy

The use of antiviral drugs for the treatment of COVID-19 in pregnant women can have adverse results as spontaneous abortion, restriction of fetal growth, structural and congenital anomalies, including neural tube defects (10).

Although no effective drug product for SARS-

CoV-2 has been developed. The compassionate use of some antiviral drugs and anti-inflammatory agents developed for other infections and viral pathologies, area widely used in patients with COVID-19 at a global level. Many of these drug products have been used for COVID-19 without the submission of the proper safety and efficacy tests, as we are facing a severe pandemic. The use of hydroxychloroquine is a controversial subject, as it has been reported that this medicament causes many complications, including death. Even though chloroquine is classified as a class C drug by the Food and Drug Administration (FDA) of US for the pregnancy, this medicament now less used due to the evidence in the protocol SOLIDARIDAD of the world health organization (11), it was widely used until the last quarter of the last year for the treatment of COVID-19 at a global level.

Similarly, medicaments as favipiravir, a medicament developed for the treatment of the disease by the Influenza virus; remdesivir for the treatment of the disease by the Ebola virus; dolutegravir / lamivudina / tenofovir for the treatment of the human immunodeficiency virus (VIH), has been globally used for the treatment of COVID-19 base on its availability. In fact, the FDA of the US has granted emergency licenses and approval to some of these medicaments. As the effects of such medicaments have not been proven during pregnancy, especially during the first quarter, there is an increasing fear suggesting that the antiviral medicaments can cause adverse results in the fetus.

Favipiravir is contraindicated in women that could be, or are pregnant, due to its association with defects at birth (12); however, this medicament is now being widely used for treating COVID-19 in about 40 countries with the aid of the Japanese government, and in several developing countries including Bangladesh, as a test drug received from its source. The drug product has not been recommended by the FDA of the US or the Japanese Agent of Pharmaceutical Product and Medical Devices (PMDA); however, the availability of the product and the possible effects for COVID-19 has turned it into the drug of choice. Dolutegravir, effective antiretroviral therapy for the treatment of AIDS is a promising choice in the countries of low and medium-income, is also used for the treatment

of COVID-19.

Nevertheless, recent findings show that dolutegravir increases the number of neural tube defects; the prevalence of neural tube defects is 3 times higher with dolutegravir (13). Also, it has been reported an incidence structural anomaly in 9 by 1000 births if this drug product is used during pregnancy, and other described therapies include immunomodulators as tocilizumab, an interleukin 6 (IL-6) antagonist, that should not be used during pregnancy, unless completely necessary, the women of reproductive potential must use effective contraceptive methods during, and up to 3 months after the treatment (13).

Nowadays and altogether, the velocity of design and start of clinical trials for the evaluation of possible COVID-19 therapies is impressive. Even so, the evidence of the effects of the virus and the management strategy in the pregnant woman is missing, particularly in those in the early pregnancy stages. Now, in the middle of a pandemic predicted to last at least one or more years, the abstinence of pregnancy is not a practical option. Rather, it is necessary to verify the state of pregnancy of the patients with COVID-19 regarding adverse results. Also, the use of antiviral medicaments must be regulated until its potential safety and efficacy are determined through a randomized clinical trial.

Adverse effect by placental damage

The histological characteristics of the infected by SARS-CoV-2 placenta are not well defined until now, although some consistent histopathology anomalies have been observed. It could be said that the chronic changes related to poor maternal vascular perfusion (MVM) and poor fetal vascular perfusions (FVM), such as infarction, distal villous hypoplasia, and chorangiosis, require time to evolve and may not be manifested on acute COVID-19 infected placentas. A higher recollection of data may be needed to compare the histological manifestations of infected and non-infected by COVID-19 placentas at different infection phases to conclude the importance of the histomorphological changes related to SARS-CoV-2 in placentas.

Some suggested that the inactivation / low regulation of ACE2 occurs through the formation

of the viral-ACE2 complex after the placental infection by SARS-CoV-2 which causes a decrease of the angiotensin plasmatic levels (17-23), that in return promotes the vasoconstriction and the pro- coagulopathy state, which leads to severe preeclampsia of early-onset (24). The increased IL-6 and TNF- α levels induce endothelial dysfunction, a characteristic of preeclampsia, predisposing to a maternal thromboembolic event (25).

The fetal inflammatory response (FIRS), as is shown by the increase of the IL-6 after the COVID-19 (26) maternal infection, can be responsible for a broad range of future adverse sequels of neurodevelopment including autism, psychosis, and neurosensorial deficits (27), like determining bacterial infections (28). However, longitudinal long-term studies are required for the validation of these associations. Apart from the transmissibility of the virus, the studies *in silico* suggest that the placental function can be modulated by the SARS-CoV-2 through different proteins of ACE2 y TMPRSS2, as those participating in the invasion and migration of trophoblast, syncytium, and implantation (29). It is to be determined how these other proteins are correlated with the placental morphology so far described in the cases of COVID-19 and the results of the pregnancy.

In conclusion, the accumulated published data about the placenta with infection by COVID-19 showed common histological characteristics that include MVM, inflammation and FVM, endothelitis, thrombosis, and inflammation. The risks of perinatal adverse results and at long – term of the COVID-19 infection include spontaneous abortion, fetal death and fetal growth restriction, preeclampsia of early-onset, FIRS, and neurosensorial development delay. A well-designed study of a prospective cohort in a higher population number with a complete placental test that adopts an approach of standardized diagnosis is required to facilitate the current comprehension of the impact of SARS-CoV-2 in the placenta and how it influences the results of the pregnancy. A causal relationship between the maternal infection by SARS-CoV-2 and the placental pathology/pregnancy results is essential to lead (and warrant) optimum maternal care in the challenging period of a global pandemic.

Antenatal fetal surveillance

In a pandemic context, the SARS-CoV2 / COVID-19 effect over the fetus remains uncertain, based on the scarce evidence and case reports of MERS and SARS-CoV1 coronavirus. It is not demonstrated a convincing or statistically significant relation between the infection and the increase of malformations and gestation loss in the follow up from the year 2002/ 2003 to the present. To this date, there is no evidence of vertical transmission and intra – uterus infection by COVID-19, it is hypothetically considered unlikely that congenital alterations exist because of the virus in the fetal development; nevertheless, in the actual– going pandemic, son national consensus propose a guideline for the evaluation that includes genetic ultrasound in the first trimester between the 11-13+6 weeks with doppler ultrasonography of uterine arteries assessment (6), clarify that the incidence of abortions has not a significantly higher incidence in the general population (3), leaving behind the premise of a higher risk of abortion, with no association with and increment of aneuploidy, not linked to an increase of malformations.

For the second and third trimester is proposed a maternal-fetal hemodynamic doppler profile according to the model of follow-up by fetal growth restriction ultrasound, exclusion of uteroplacental impairment and oligohydramnios; adding in the third trimester the fetal monitoring, biophysical profile, and evaluation by ultrasonography of the fetal neurodevelopment.

CONCLUSION

It was initially described potential theoretical damage because of the expression of ECA-2 receptors needed for the intracellular transportation of the SARS-CoV-2 in the embryonic epiblast, vital for the organogenesis, resulting in a hypothetical high risk of neural tube defects as well as abortions, fetal loss influenced by the vascular disruption and hypoxia, maternal hyperthermia, desaturation and hypoxia described in the nosological clinical symptoms and the potential teratogenic damage from the described pharmacological therapy.

The vertical transmission unlikely, not impossible requires an unequivocal diagnosis of the trans-placental infection by SARS-CoV-2 the detection of viral RNA in the placenta, amniotic fluid, before the beginning of the labor, blood sample/corporal fluid / respiratory of cord / neonatal, or the demonstration of viral particles by electronic microscopy, immunohistochemistry or *in situ* hybridization method of fetal/placental tissues.

There is still no confirmation of the usefulness of serologic tests in the diagnosis of the SARS-CoV-2 infection. Is questionable the specificity of the IgM tests due to the high false positivity.

At present, it is in sight that the placental damages are severe of maternal-fetal poor perfusion type similar to preeclampsia, and similar to chorioamnionitis, with scarce reports of neural tube defects and ruling out the increase of stillbirth by the causality of the etiological agent, more likely representing a consequence of the quarantine and the difficult access to health centers.

Fetal surveillance in COVID-19 pregnant woman must consider the fact of the fetus is submitted to the potential damage by the virus *per se*, by the pharmacologic therapy, and adding the new component of endothelitis, thrombosis, and inflammation.

REFERENCES

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 118 on May 17, 2020. Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200517-covid-19-sitrep-118.pdf?sfvrsn=21c0d4fe_10. Accessed: 21 mar 2021.
2. Women Features UN. COVID-19: Emerging gender data and why it matters. Available: <https://data.unwomen.org/resources/covid-19-emerging-gender-data-and-why-it-matters>. Accessed: 12 mar 2021.
3. Wong Y P, Khong T Y, Tan G C. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics* 2021; 11:94.
4. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100-107.

5. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano Mortari E, Zumla, A, Ippolito G, et al. The immune system of children: The key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc. Health* 2020;4:414-416.
6. Di Muro J, Payares S, Salamalé G, Pérez Wulff J, González Álvarez P, Lugo León C. et al. Guía práctica de control obstétrico y ultrasonido fetal en tiempos de pandemia. *Consenso AVUM COVID-19 en gestantes*. 2020;1:27-31.
7. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;323:1846-1848.
8. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-58.
9. Colaco S, Chhabria K, Singh N, Bhide A, Singh N, Singh A, et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the spike protein processing enzymes in developing human embryos. Available: arXiv:2004.04935. Accessed: 9 Mar 2020.
10. Khan MSI, Nabeka H, Akbar SMF, Al Mahtab M, Shimokawa T, Islam F, et al. Risk of congenital birth defects during COVID-19 pandemic: draw attention to physicians and policymakers. *J Glob Health*. 2020;10(2):020378.
11. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
12. Hayden FG, Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:176-186.
13. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*. 2019;381:827-840.
14. Blumberg D A, Underwood M A, Hedriana H L, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: What is the optimal definition? *Am J Perinatol*. 2020;37:769-772.
15. Zainol Rashid Z, Othman S N, Abdul Samat M N, Ali U K, Wong K K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol*. 2020;42:13-21.
16. Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, Ma Q, et al. A method to prevent SARSCoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays. *J Clin Microbiol*. 2020;58 e00375-20.
17. Mackenzie JS, Smith D W. COVID-19: A novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: What we know and what we do not. *Microbiol Aust*. 2020;41:45-50.
18. Zhou P, Yang X L, Wang, X G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273.
19. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-ncov and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-544.
20. Liu Y C, Kuo R L, Shih S R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J*. 2020;43:328-333.
21. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real-time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:533-534.
22. Zaim S, Chong J H, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19, and multiorgan response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45:100618.
23. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:823-829.
24. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 during pregnancy: A multidisciplinary review. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1750-1765.
25. Smithgall MC, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L et al. third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: Histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*. 2020;77:994-999.
26. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang X, Wei C, Zhang S et al. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2-infected mothers in Wuhan, China. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146:101-109.e1.
27. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:469-482.
28. Wong Y P, Tan G C, Wong KK, Swaminathan A, Cheah F C. *Gardnerella vaginalis* in perinatology: An overview of the clinicopathological correlation. *Malays J Pathol*. 2018;40:267-286.
29. Seethy A A, Singh S, Mukherjee I, Pethusamy K, Purkayastha, Sharma JB, et al. Potential SARS-CoV-2 interactions with proteins involved in trophoblast functions an in-silico study. *Placenta*. 2021;103:141-151.

Prevention of COVID-19 in pregnant women, eventual use of new vaccines

Prevención de COVID-19 en las gestantes, eventual uso de las nuevas vacunas

César Cuadra-Sánchez¹, Alexandra Rivero², Carlos Cabrera³, Pedro Faneite⁴,
Paulino Vigil-De Gracia⁵

SUMMARY

Pregnant women who have COVID-19 have an increased risk of hospitalization and death; however, there are many restrictions for the application of COVID-19 vaccines on pregnant patients, mainly because there is no confirmation of the safety of their use during pregnancy. None of the vaccines approved to date are based on live attenuated SARS-CoV-2, so the possibility of generating an infection in the fetus is nonexistent. Likewise, current evidence does not suggest that COVID-19 vaccines can induce a complication or adverse pregnancy outcome and due to the emergence of new waves of COVID-19, the potential protective benefits of these vaccines far outweigh the possible risks in most patients. A

review of the evidence of the safety of COVID-19 vaccines, recommendations, and restrictions for the use of COVID-19 vaccines in pregnant women made by international health organisms and professional associations, as well as prospects and information on clinical trials of these vaccines in pregnant women are presented.

Keywords: Vaccine, pregnancy, COVID-19.

RESUMEN

Las gestantes con COVID-19 tienen un riesgo aumentado de hospitalización y muerte, sin embargo, existen muchas restricciones para el uso de las vacunas contra esta enfermedad en este tipo de pacientes, principalmente porque no se dispone de confirmación de seguridad de su uso durante el embarazo. Ninguna de las vacunas aprobadas hasta la fecha se basa en el

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.15>

ORCID: 1-7581-0495¹

ORCID: 3-3171-6100²

ORCID: 2-3133-5183³

ORCID: 3-1924-7663⁴

ORCID: 2-1494-3664⁵

¹M.Sc. Microbiología. Profesor de posgrado microbiología clínica, Universidad de Los Andes, Venezuela. CORPOGEN laboratorio Nicaragua.

²Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. UCV. Coordinadora del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 7 de abril 2021

Aceptado: 23 de abril 2021

³MD Ph.D., M.Sc. en Bioética, Especialista en Docencia en Educación Superior. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal, Universidad Central de Venezuela.

⁴MD. PhD. Especialista en obstetricia y ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del programa de especialización de Perinatología.

⁵MD. Medicina materno fetal, Complejo Hospitalario Dr. AAM Caja de Seguro Social. Investigador distinguido del Sistema Nacional de Investigación, SENACYT Panamá.

E-mail: ccuadra73@gmail.com

virus SARS-CoV-2 atenuado, por lo que la posibilidad de generar una infección en el feto es prácticamente nula, asimismo, la evidencia actual no sugiere que estas vacunas puedan inducir una complicación o resultado adverso del embarazo y dada las circunstancias de nuevas olas de COVID-19, los potenciales beneficios de protección de estas vacunas sobrepasan ampliamente los posibles riesgos en la mayoría de las pacientes. Se presenta una revisión sobre la evidencia de la seguridad de las vacunas disponibles en Venezuela contra el COVID-19, y las distintas recomendaciones sobre la aplicación de vacunas anti-COVID-19 en gestantes hechas por las agencias, organismos internacionales de salud y asociaciones profesionales, así como las perspectivas futuras e información sobre ensayos clínicos de estas vacunas en gestantes.

Palabras clave: *Vacunas, embarazo, COVID-19.*

INTRODUCTION

Although several months have passed since the emergency approval of the first COVID-19 vaccine (1), its use has still not been recommended on pregnant women (2), mainly because there is no confirmation of the safety of their use in this kind of patients (3). However, pregnant women urgently need this kind of protection during this pandemic because they are at a higher hospitalization and death risk when they get infected with COVID-19 (42). Taking this into account, many specialists do not agree with delaying the immunization of pregnant women since, although there is no information derived from clinical trials in these patients, there is also no indication or evidence to suggest that the available COVID-19 vaccines may cause a complication or adverse pregnancy outcome (5).

In this article, we present a review of the available evidence regarding the safety of the vaccines against COVID-19, the different recommendations about the application of the vaccines anti-COVID-19 in pregnant women made by the agencies, international health organizations, and professionals associations, as well as the future perspectives and information about a clinical trial of these vaccines in pregnant women.

We hope that this document may help health professionals (and their patients) to decide the administration of vaccines against COVID-19 on

pregnant women, based on proven data.

Is it safe to vaccinate pregnant women?

The risk/benefit assessment rules any decision for the administration of the vaccine during pregnancy, therefore, for some diseases, it is not only safe to vaccinate the pregnant women, but it is an important recommendation, as such vaccines prevent diseases of high incidence and causal of complications during pregnancy, such as the vaccines against influenza y pertussis (6,7).

It is a consensus that the inactivated or subunits vaccines are safe in pregnancy, while it is preferred to avoid vaccines with attenuated microorganisms due to potential infection of the fetus (7,8).

There is a generalized recommendation for the application of the inactivated vaccine against influenza in any trimester of pregnancy (9,10), as it decreases the possibility of acquiring this infection, which can generate important complications in the pregnant woman, besides the protection it provides for the newborn by the transference of passive immunity through the lactation (11).

It is logical to think that the application of COVID-19 could similarly protect pregnant women as influenza vaccines do, i.e., reducing the risk of infection, preventing aggravation of the patient as a consequence of the infection, and providing passive immunity to the newborn.

Other advantages of vaccination against COVID-19 in pregnant women are the potential to contribute to the development of herd immunity and to reduce the risk of infection to obstetricians and gynecologists.

Guidelines of the international health organizations and associations

By the time of writing this article, the positions of the major health agencies and organizations on the use of COVID-19 vaccines in pregnancy are heterogeneous.

The World Health Organization (WHO) prudently states although there is no evidence that the vaccines against COVID-19 may generate some health inconvenience during pregnancy, it is recommended that only those pregnant women with high exposure to SARS-CoV-2 risk or those with other comorbidities are to receive

de administration of the vaccine after consulting with their physician (2).

A similarly prudent position is that of the European Medicines Agency (EMA) when suggesting that the decision for administering, or not, the vaccine to the pregnant woman shall be taken with the advice of a health professional after the evaluation of risks and benefits (12).

The Control of Disease Center (CDC) of the United States of America has a more open position claiming that “Any of the currently authorized COVID-19 vaccines can be offered to people who are pregnant or breastfeeding” (5), as probably have information derived from the experience of the application of the vaccines to 20 000 pregnant women without the generation of any inconvenience or “red flag” as appointed by Dr. Anthony Fauci (13).

This position of the CDC is very close to that of the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) by finals of 2020, they advocate for the inclusion of pregnant women in the clinical trials of the vaccines against COVID-19 and offer the vaccine against COVID-19 to all pregnant women (14,15).

Likewise, the Health Ministry of Israel, one of the countries that currently have the highest coverage of vaccination against COVID-19, on 20 January issued the recommendation of the vaccination with no restriction of pregnant women (16), being probably the first country to do so.

Recently, the Japan Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (JSIDOG) and the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG), published a comprehensive list of recommendations regarding the use of the COVID-19 vaccines in pregnant women (17).

In their document JSIDOG and JSOG recommend the application of COVID-19 vaccines to pregnant women, but also suggest other novel recommendations such as: avoid the vaccination during the first 12 weeks of pregnancy, application of the respective vaccines to husbands or couples, and other family members that live in the same home, the vaccination of the pregnant woman shall be in the obstetric visit to verify the fetus heart movement before and after

the administration, and vaccination of obstetrician and obstetric sanitary personnel (17).

As long as there is more information available derived from clinical studies, the recommendations will be widened the use of the COVID-19 vaccine in pregnant women.

Is it safe to administer the COVID-19 vaccines available in Venezuela during pregnancy?

During this pandemic, a huge amount of false information has been circulating on social networks, and the vaccines against COVID-19 have been one of the preferred subjects of the authors of such “Fake news”. Therefore, the purpose of this article is to objectively show the benefits that the different vaccines against COVID-19 can provide to pregnant women and their babies and to refute information that lacks scientific evidence.

Adenoviral vector vaccines: Based on non-replicative adenoviruses (AdV) modified by genetic engineering to eliminate the genes necessary for replication and to introduce the S gene that encodes the SARS-CoV-2 spike protein (18).

This kind of platform of modified adenovirus has been studied and developed for more than three decades and has its origin in genetic therapy assays (19). Adenoviruses are a family of naked, double-stranded DNA viruses that infect humans, and other animals (20). In humans, it causes auto-limited diseases such as cold, gastroenteritis, conjunctivitis, among others (20).

The adenoviruses, unlike other viruses such as retroviruses (21) and Adeno associated viruses (AADV) (22), lacks the genetic machinery necessary for integration in the host cell genome (23), this provides them a good safety profile that has been extensively evaluated (20). The possibility of prolonged persistence of the genetic material of the adenoviral vector or the integration to the host cell genome is extremely low (23).

Adenoviruses cause lytic infection upon replication in host cells (24), the absence of replicative capacity of the vaccine vectors contributes to the safety of the vaccine, therefore, it should not present a potential risk to the fetus.

In the past, successful clinical trials have been

performed in pregnant women with a vaccine platform based on the human adenovirus type 26 (Ad26), actually used in the Ad26.COVS vaccine of Janssen/Johnson & Johnson against COVID-19. The trials using the Ad26 platforms for vaccines against Ebola and AIDS applied in more than a thousand pregnant women suggested that there are no safety issues during its use in this stage (25).

There is also a report with positive results in a small group of women that got inadvertently pregnant during the assay of the Oxford/AstraZeneca vaccine in the United Kingdom. The study showed that there is no difference between the spontaneous abortion rates between the vaccinated pregnant women group and those in the placebo group, which suggests that there is no harmful effect of the vaccination in the initial stages of the pregnancy (26).

There is currently available in Venezuela a vaccine of this kind, the Sputnik V or Gam-COVID-Vac, which uses two adenoviral vectors rAd26 and rAd5. Its use in Venezuelan pregnant women is restricted, there is also the intention of bringing to Venezuela the Ad26.COVS vaccine through the COVAX mechanism (27), it is unknown if it would be used on pregnant women.

Vaccines with virus subunits and inactivated virus. In theory, these vaccines against COVID-19 should be safe during pregnancy, however, right now, none of them has been authorized for its use during pregnancy, nor in the origin countries, China, India, or Cuba (28,29), nor in the receptors of the vaccines countries (30,31).

The basis of the available inactivated vaccines is the replication of a SARS-CoV-2 strain in Vero E6 cells, then the virions are harvested, inactivated with beta-propiolactone, and absorbed with aluminum salts that serve as an adjuvant. The vaccines of the Chinese laboratories Sinopharm (32), Sinovac (33) and the Hindu vaccine Covaxin (34,35) follow these manufacturing principles with few differences among them.

The use of aluminum salts as an adjuvant is a common practice in many inactivated vaccines but has several problems in the context of the vaccines against COVID-19. The aluminum

salts are inefficient stimulators of T cells (36), so a robust cellular response is not obtained with this type of vaccine, moreover, the cellular response induced by this vaccine is biased to a Th2 cytokine profile, which can be counterproductive in COVID-19 (37).

A vaccine that elicits a Th2 response associated with certain antigens of SARS-CoV-2 such as the nucleocapsid (N) protein could lead to the induction of enhanced respiratory disease (ERD) upon subsequent infection with this virus (37,38).

The Covaxin vaccine produced by Bharat Biotech laboratory has an additional feature: in addition to the aluminum salts, it presents as adjuvant an imidazoquinoline molecule called IMDG, which is an agonist of Toll-like 7 and 8 receptors (39). The presence of this IMDG improves the immunogenicity of the vaccine and induces a Th1-biased immune response, which is ideal in a vaccine against COVID-19 (34).

Very little is known about the Cuban candidate vaccines against COVID-19, but it has been announced by the government that in the upcoming months, a large proportion of the Venezuelan population will receive a "massive" vaccination with the Cuban candidate vaccine Abdala (40). It is known that this subunit vaccine is composed of a small portion of the protein S against which the principal neutralizing antibodies are targeted, the RBD (*receptor-binding domain*) absorbed to aluminum salts as an adjuvant (41).

There are several specific inconvenient with the use of Abdala under the conditions proposed to vaccinate the Venezuelan population. At the time of writing this text, it is still in clinical trials; phase 3 should just be starting (41), therefore, planning a mass vaccination without the certainty that the vaccine candidate can successfully pass this phase 3 is premature; also, the results of the previous preclinical studies and the previous phases 1 and 2 of this vaccine candidate are unknown; in this regard, the National Academy of Medicine has warned about these inconvenient in several bulletins (42).

There is three other potential inconvenient with this vaccine candidate, one is the use of aluminum salts as an adjuvant, which as previously mentioned could generate a Th2

response that is not protective but rather causes ERD in successive encounters with the virus (37), in addition, although most of the neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 are directed against the RBD, there are also neutralizing antibodies directed against other regions of the S protein such as the N-terminal domain (NTD) (36) and the fusion peptide (43), which would not be induced by this vaccine and which would be very important to compensate the loss of vaccine efficacy due to mutations in the RBD such as E484K in variants such as B.1.351 and P.1/B.1.1.1.28 which are increasingly prevalent in Latin America.

Finally, the administration of this vaccine candidate in each patient needs three separated time dosages (41), which complicates the logistics of the vaccination, increases the expenses, the time for reaching the full deployment of the vaccines, and could promote de desertion of the patients.

A summary of the characteristics of the COVID-19 vaccines that are planned to arrive in Venezuela is shown in Table 1.

In conclusion, the inactivated vaccine that is available in Venezuela, Sinopharm Vero Cell, despite not being authorized for its use on pregnancy, and no studies are supporting its safety at this stage, could be used in this group of patients after the risk/benefit assessment and keeping in mind the possibility of infection of the fetus with the components of the vaccine is not possible. The follow-up of the immunized women to confirm the safety and monitor any ERD event that could arise is suggested.

Future perspectives and conclusions

While more information about vaccine safety is obtained through clinical trials and cohort studies of vaccinated pregnant women, the recommendation of the administration of the vaccines to this group of patients would be widened.

However, none of the recent studies suggests the occurrence of some type of problem that can put at risk the pregnancy as a consequence of the administration of some of the vaccines against COVID-19. The current evidence suggests that

Table 1
List of COVID-19 vaccines planned for Venezuela

VACCINE	PLATAFORM PUBLISHED	EFFICACY FOR USE IN PREGNANCY	RESULTS	APROVED	ARRIVAL TO VENEZUELA
Sputnik-V	Adenoviral Vector	91 %	Phase 3	NO	FEBRUARY 2021
Vero Cell - Sinopharm	Inactivated SARS-CoV-2	79 % (?) ¹	Phase 2	NO	MARCH 2021
Ad26.COV2.S - Johnson&Johnson	Adenoviral Vector	66.3 %	Phase 3	YES, (USA) ²	JULY 2021 ³
Abdala-CIGB CUBA	Subunit Vaccine	?	None	NO	JULY 2021

¹Claimed efficacy in phase 3 trials, results not yet published.

²CDC Information about COVID-19 vaccines for people who are pregnant or breastfeeding.

³Subject to approval, according to COVAX program.

these vaccines are sufficiently safe, immunogenic during pregnancy (44) and are capable of inducing immunity that can be transmitted to the newborn through the placenta (44,45) and the breastfeeding (44).

The results of an ongoing clinical trial of the Comirnaty™ vaccine of Pfizer/Biotech in 4 000 pregnant women (46) will be the key for future indications of immunization.

Meanwhile, everything indicates that the vaccination against COVID-19 must be offered to pregnant women, as long as the immunization is performed with vaccines that do not contain the attenuated SARS-CoV-2 and are approved by reliable regulatory agencies. The use of vaccine candidates is not recommended in pregnancy.

REFERENCES

1. US FDA. FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine. [Online] US FDA. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19> [Accessed: 28th March 2021]
2. WHO. The Moderna COVID-19 (mRNA-1273) vaccine: What you need to know. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know> [Accessed: 28th March 2021]
3. Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. *J Clin Invest*. 2021;131(5).
4. Delahoy MJ, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. Characteristics and Maternal and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. Centers for Disease Control MMWR Office. 2020;69(38):1347-1354.
5. CDC. Information about COVID-19 Vaccines for People who Are Pregnant or Breastfeeding | CDC. [Online] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> [Accessed: 28th March 2021]
6. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2008;57(21): 580.
7. WHO. Safety of Immunization during Pregnancy A review of the evidence. *Who*. 2014; 1–22.
6. Arora M, Lakshmi R. Maternal vaccines—safety in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2021; Available from: doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.02.002 [Accessed: 31st March 2021]
9. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological record: Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Weekly Epidemiological Record*. 2012;87(47):461-476.
10. Pregnancy Guidelines and Recommendations by Vaccine | CDC. [Online] Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html> [Accessed: 31st March 2021]
11. Stuebe Alison, Auguste Tamika GM. Influenza Vaccination During Pregnancy | ACOG. *Obst Gynecol*. 2018;131(736):140-150.
12. EMA. Comirnaty | European Medicines Agency. [Online] EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> [Accessed: 29th March 2021]
13. Nunez- Smith M, Fauci A. Press Briefing by White House COVID-19 Response Team and Public Health Officials | The White House. [Online] Available from: <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/press-briefings/2021/02/10/press-briefing-by-white-house-covid-19-response-team-and-public-health-officials-3/> [Accessed: 31st March 2021]
14. ACOG SMFM. ACOG and SMFM Joint Statement on WHO Recommendations Regarding COVID-19 Vaccines and Pregnant Individuals | ACOG. [Online] Available from: <https://www.acog.org/news/news-releases/2021/01/acog-and-smfm-joint-statement-on-who-recommendations-regarding-covid-19-vaccines-and-pregnant-individuals> [Accessed: 29th March 2021]
15. Craig AM, Hughes BL, Swamy GK. Coronavirus disease 2019 vaccines in pregnancy. *Am J Obst Gynecol*. 2021;3(2): 100295.
16. Health Ministry advises pregnant women get vaccine, after 10 serious infections | The Times of Israel. [Online] Available from: <https://www.timesofisrael.com/health-ministry-advises-pregnant-women-get-vaccine-after-10-serious-infections/> [Accessed: 29th March 2021]
17. Hayakawa S, Komine-Aizawa S, Takada K, Kimura T, Yamada H. Anti-SARS-CoV-2 vaccination strategy for pregnant women in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021; Available from: doi:10.1111/jog.14748 [Accessed: 31st March 2021]
18. Lundstrom K. Viral Vectors for COVID-19 Vaccine

- Development. *Viruses*. 2021;13(2).
19. Ayalew LE, Gaba A, Wang W, Tikoo SK. Adenovirus Vectors. *Viral Vectors in Veterinary Vaccine Development*. Springer International Publishing. 2021;53-70.
 20. Chang J. Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development. *Immune Netw*. 2021;21(1):e6.
 21. Lewinski MK, Bushman FD. Retroviral DNA Integration-Mechanism and Consequences. *A dv Genet*. 2005;55:147-181.
 22. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Rev Drug Disc*. 2019;358-378.
 23. Harui A, Suzuki S, Kochanek S, Mitani K. Frequency and stability of chromosomal integration of Adenovirus Vectors. *J Vir. Am Soc Microbiol*. 1999;73(7): 6141-6146.
 24. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Fenner and White's Medical Virology. Fifth edition. Amsterdam: Elsevier/AP, Academic Press; 2017;583.
 25. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. 2020; 1-30. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/VaccinesandRelatedBiologicalProductsAvisoryCommittee/UCM583779.pdf>
 26. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy?. *Nature Rev Immunol*. *Nature Res*. 2021;1-2.
 27. Venezuela's Plan to Seek Johnson & Johnson Covid Vaccine May Delay Rollout - Bloomberg. [Online] Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-03-30/venezuela-plan-to-seek-j-j-shot-may-delay-its-vaccine-program> [Accessed: 30th March 2021]
 28. Bharat Biotech releases risks, benefits of Covaxin, asks pregnant women to avoid dose - Coronavirus Outbreak News. [Online] Available from: <https://www.indiatoday.in/coronavirus-outbreak/vaccine-updates/story/bharat-biotech-covaxin-risks-benefits-asks-pregnant-women-breastfeeding-mothers-to-avoid-1760493-2021-01-19> [Accessed: 30th March 2021]
 29. FAQs on COVID-19 Vaccines. [Online] Available from: https://www.europeanchamber.com.cn/en/national-news/3324/faqs_on_covid_19_vaccines [Accessed: 30th March 2021]
 30. UAE Covid vaccine: Why pregnant women shouldn't take jab - News | Khaleej Times. [Online] Available from: <https://www.khaleejtimes.com/coronavirus-pandemic/uae-covid-vaccine-why-pregnant-women-shouldnt-take-jab> [Accessed: 30th March 2021]
 31. Chinese vaccine not suitable for people above 60, pregnant women: SAPMDr Sultan. [Online] Available from: <https://www.thenews.com.pk/print/784745-chinese-vaccine-not-suitable-for-people-above-60-pregnant-women-sapm-dr-sultan> [Accessed: 30th March 2021]
 32. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;21(1):39-51.
 33. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-192.
 34. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet Infect Dis*. 2021; S1473-3099(21)00070-0
 35. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: A double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):637-646.
 36. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunol*. 2020;1-10.
 37. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiol*. 2020;1-7.
 38. Munoz FM, Cramer JP, Dekker CL, Dudley MZ, Graham BS, Gurwith M, et al. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2021; Available from: doi:10.1016/j.vaccine.2021.01.055 [Accessed: 30th March 2021]
 39. Li J-X, Zhu FC. Adjuvantation helps to optimise COVID-19 vaccine candidate. *Lancet Infectious diseases*. [Online] 2021; Available from: doi:10.1016/S1473-3099(21)00094-3 [Accessed: 30th March 2021]
 40. Venezuela iniciará inmunización masiva con vacuna cubana Abdala en julio - Vicepresidencia de la República Bolivariana de Venezuela. [Online] Available from: <http://vicepresidencia.gob.ve/?p=3308> [Accessed: 30th March 2021]
 41. Estudio Clínico ABDALA - Fase III | Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. [Online] Available from: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000359-En> [Accessed: 30th March 2021]
 42. CV. Boletín 20. Academia Nacional de Medicina (ANM). Vacunación contra la COVID-19 en Venezuela. Soberana 02 y Abdala no son vacunas.

PREVENTION OF COVID-19 IN PREGNANT WOMEN

- 22/03/2021 | Academia Nacional de Medicina. [Online] Available from: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/cv-boletin-20-academia-nacional-de-medicina-anm-vacunacion-contr-la-covid-19-en-venezuela-soberana-02-y-abdala-no-son-vacunas-22-03-2021/> [Accessed: 30th March 2021]
43. Poh CM, Carissimo G, Wang B, Amrun SN, Lee CYP, Chee RSL, et al. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nature Comm. Nature Research*; 2020;11(1):1-7.
44. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; Available from: doi:10.1016/j.ajog.2021.03.023 [Accessed: 31st March 2021]
45. Paul G, Chad R. Newborn antibodies to SARS-CoV-2 detected in cord blood after maternal vaccination – a case report. *BMC Pediatrics.* 2021;21(1):138.
46. NCT04754594. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of SARS CoV-2 RNA Vaccine Candidate (BNT162b2) Against COVID-19 in Healthy Pregnant Women 18 Years of Age and Older. [Online] <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04754594>. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04754594> [Accessed: 31st March 2021]

Alogenosis por biopolímeros

Revisión de la literatura y acercamiento al manejo

Biopolymer allogenosis

Literature review and approach to management

Joselit Torres^{1*}, Cesar Oliveros²

RESUMEN

El uso de material de rellenos, mal llamados biopolímeros, es una práctica común en nuestro medio. A pesar de las prohibiciones de las que han sido objeto estas sustancias desde 2012 en Venezuela, se siguen colocando de manera ilegal y usualmente por personal no relacionado con el área de la salud. Estas sustancias extrañas son capaces de generar una reacción de hipersensibilidad tipo IV con formación de granulomas, y en pacientes susceptibles, pueden observarse manifestaciones autoinmunes que anteriormente habían sido relacionadas con el síndrome de ASIA. Hoy en día sabemos que esta sintomatología, al no ser producida por adyuvantes, sino material de relleno, no entra dentro de este

síndrome por lo que se prefiere el uso del término reacción inflamatoria por sustancias de relleno o allogenosis por biopolímeros.

Hay poca información sobre este tema y menos aún sobre su manejo. Por ello, en la presente revisión se hace una clasificación en grados de acuerdo a la complejidad de síntomas, de manera de sistematizar el manejo de forma que se pueda llegar a un protocolo de diagnóstico y tratamiento médico, que permitiría ofrecer así una mejor calidad de vida a estos pacientes.

Palabras clave: *Alogenosis por biopolímeros, síndrome de ASIA, biopolímeros*

SUMMARY

The use of filler material, badly called biopolymers, is a common practice in our environment. Despite the prohibitions to which these substances have been subjected since 2012 in Venezuela, they continue to be placed illegally and usually by personnel not related to the health area. These foreign substances are capable to produce a type IV hypersensitivity reaction with the formation of granulomas, and autoimmune manifestations that have previously been associated with ASIA syndrome may occur in susceptible patients. Today we know that this symptomatology, not being produced by adjuvants but filler material, does not enter into this syndrome, so the use of the term inflammatory reaction by fillers or allogenosis by biopolymers is preferred.

There is little information on this subject and even

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.16>

ORCID: 0000-0002-3100-5141¹
ORCID: 0000-0002-2949-8119²

¹Inmunólogo – Alergólogo. Hospital Vargas de Caracas.
*E-mail: joselitortresb@gmail.com

²Cirujano Plástico. Universidad del Zulia.

Recibido: 22 de julio 2020
Aceptado: 15 de enero de 2021

less on its management. Thus, in this revision we proposed a classification based in degrees according to the complexity of symptoms and on the other hand, to systematize management in order that a diagnostic protocol can be reached and medical treatment. This to offer a better quality of life to these patients.

Keywords: *Biopolymer allogenosis, ASIA syndrome, biopolymers*

INTRODUCCIÓN

Hoy en día nuestra demandante sociedad ejerce influencia sobre las personas en relación con tener una imagen acorde con los patrones de belleza impuestos. La proliferación de tratamientos no quirúrgicos, con el fin de mejorar la apariencia física, realizados muchas veces por personas ajenas al área de la salud, sin ningún tipo de conocimiento, ha desencadenado el uso de sustancias las cuales no tienen registro sanitario, ni cumplen con normas de biocompatibilidad. Entre ellas están los biopolímeros, compuestos de silicona de grado no médico y metilmetacrilato, que se utilizan desde hace años para la corrección de arrugas faciales, aumento de glúteos, pantorrillas y mamas, mayoritariamente. Son sustancias prohibidas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, por resolución publicada en la Gaceta Oficial número 40065 resolución 152 del 5 de diciembre del año 2012. Inyectadas en el organismo, van a desencadenar en el área implantada una serie de reacciones inflamatorias locales y generales que van desde el enrojecimiento, granulomas, deformidades, infección, migración, hasta la muerte por sepsis o tromboembolismo pulmonar. Miles de mujeres y hombres en diversos países padecen las consecuencias de haberse inyectado principalmente el área glútea. El producto suele migrar por vía linfática hacia los tejidos no óseos de la columna lumbo-sacra, y también hacia miembros inferiores. A pesar que representa un grave problema de salud pública, y últimamente ha habido amplia difusión sobre el tema, siendo tópico de interés en los congresos médicos, no existe un protocolo de tratamiento publicado, que unifique criterios terapéuticos y quirúrgicos y las referencias en la literatura médica son escasas. El cirujano plástico Felipe Coiffman (1), designó a este padecimiento con el término de aloegenosis

iatrogénica y propuso una técnica de extracción basada en la micropuntura percutánea glútea, sin embargo, constituye un tratamiento parcial para el problema. Por su parte, Miyoshi y col., en 1964 (2), denominaron “enfermedad humana por adyuvantes” a la enfermedad de tipo autoinmune que se desarrolla en pacientes expuestos a implantes de silicón, inyección de silicón u otras sustancias. También se ha propuesto el término de Síndrome de Asia (3,4), a la misma entidad clínica, describiendo criterios menores y mayores para clasificar a un paciente dentro de los parámetros de este síndrome; sin embargo este incluye no solo la respuesta a sustancias de relleno, sino también para los adyuvantes, silicón y otras sustancias. No existe duda que constituye una enfermedad de tipo inmunológico (5-9), siendo que cada paciente va a reaccionar de manera diferente ante la presencia de biopolímeros en su cuerpo, observándose casos que han presentado sintomatología, hasta 23 años después de habérselos inyectado. Es importante destacar que están descritos tratamientos utilizando esteroides, antibióticos, colchicina, metotrexate y tratamiento antimalárico sistémicos y tópicos para este padecimiento, con resultados variables. Otros procedimientos como lipolaser, liposucción o laser, agravan el problema, promoviendo la migración del producto hacia zonas sanas. Los biopolímeros inyectados en los tejidos, se van a encontrar en forma libre líquida y en granulomas, provocando una severa reacción inflamatoria local, con fibrosis y miositis al afectar el tejido muscular.

Definiciones

Aloegenosis por biopolímeros: Son las secuelas locales o sistémicas tras la aplicación de sustancias extrañas al organismo utilizadas como relleno en tratamientos estéticos.

Sustancias de relleno: Toda sustancia que se coloca de manera local, permanente, no biodegradable, no biocompatible, con fines estéticos y que incluyen biopolímeros, polímeros, células expansivas, metilmetacrilato y silicón, entre otros.

Adyuvante: Un adyuvante es una sustancia que actúa para acelerar, prolongar o mejorar una respuesta inmune antígeno específica. Es un agente que estimula el sistema inmune preferiblemente sin tener algún efecto antigénico por sí mismo.

ASIA (Síndrome de Autoinmunidad inducido por Adyuvantes): Síndrome caracterizado por la aparición de mialgias, miositis, debilidad muscular, artralgia, artritis, fatiga crónica, alteraciones del sueño, alteraciones cognitivas y pérdida de la memoria con la posible emergencia de enfermedad desmielinizante autoinmune causado por la exposición a adyuvantes.

Biopolímero: Tipo de sustancia de relleno constituida por polímeros sintéticos no biodegradables que inyectados en el organismo con fines estéticos producen una serie de reacciones locales y/o sistémicas adversas.

Epidemiología

La cantidad de pacientes que actualmente sufren de estas reacciones son difíciles de calcular dado que las aplicaciones no son reguladas y en la mayoría de los casos son aplicadas por personal no médico e incluso no vinculado al área de la salud. Sin embargo, en Venezuela existe un registro de denuncias en el Servicio Autónomo De Contraloría Sanitaria (SACS) adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud que diariamente se incrementa de manera consistente de aproximadamente 14 mil pacientes que han tenido diferentes grados de reacción frente a las sustancias de relleno (9). De estos la mayoría (85 %) son mujeres y en cuanto al sitio de inyección 70 % son glúteos, 25 % la cara, 5 % otras localizaciones como el pene, las mamas, los labios mayores, las pantorrillas, los pectorales, las manos y otros. Cabe destacar que el subregistro es incalculable debido al número de pacientes que no denuncian por miedo, vergüenza, desconocimiento o ausencia de síntomas, por lo cual se considera un problema de salud pública según resolución 152 de la Gaceta Nacional 40065.

Fisiopatología

La aloigenosis se inicia con la introducción de sustancias extrañas al cuerpo o alógenas, las cuales dependiendo de su composición química van a producir diferentes tipos de reacciones (10). En principio, el paciente debe tener algún tipo de susceptibilidad genética para el desarrollo de sintomatología autoinmune y se ha intentado asociar algunos tipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA, acrónimo inglés de Human leukocyte antigen), pero sin éxito (11). El primer paso pareciera ser el desencadenamiento de una reacción de hipersensibilidad tipo IV con mediación de linfocitos T CD4+ con respuesta tipo Th1 y/o Th2 que producen citocinas como el interferón γ (INF γ) y El Factor de Necrosis Tumoral (TNF α , tumor necrosis factor alpha) que activan a los macrófagos y los linfocitos T CD8 para producir lesión celular directa por citotoxicidad (12,13). Por otro lado, se forma un granuloma conformado por células epiteloides, células gigantes multinucleadas, macrófagos activados y linfocitos con respuesta tipo Th1, el cual produce liberación de enzimas líticas que pueden producir lesión tisular extensa en especial en tejido subcutáneo y muscular, originando una miositis importante (14). Estas lesiones pueden originar a su vez canalículos en el tejido muscular o subcutáneo que pueden generar movilización o migración de las sustancias involucradas a otras zonas circundantes, así como también pueden invadir los vasos linfáticos produciendo siembras a distancia de las sustancias de relleno involucradas (15).

Esta actividad lítica e inflamatoria, en pacientes susceptibles puede actuar como desencadenante de autoinmunidad al expresarse anticuerpos antinucleares, anti DNA y anti cardiolipinas, entre otros, así como consumo del complemento que origina los síntomas sistémicos relacionados anteriormente con el síndrome de autoinmunidad inducido por adyuvantes o ASIA (16,17). Pero por definición los pacientes con aloigenosis no pueden entrar en este grupo por cuanto su etiología está dada por sustancias de relleno no adyuvantes como en el ya mencionado ASIA.

Este proceso puede desencadenarse en períodos muy variables de tiempo que van desde las 72 horas después de aplicado el producto hasta 10 años, con un promedio de 3 años, y

aunque la susceptibilidad como se ha nombrado es importante debe haber algún estímulo externo como traumatismos, aplicación de calor, masajes u otras patologías autoinmunes o infecciosas (18).

Clasificación Clínica

En vista de la multiplicidad de síntomas y la dificultad en el manejo los autores proponen la siguiente clasificación:

GRADO 1. Paciente que no presenta síntomas ni signos locales evidentes. La aparición de sintomatología dependerá de la respuesta inmunológica propia de cada individuo, pudiendo presentarse en cualquier momento; sin embargo, existen factores desencadenantes de la misma, entre ellos, exposición a la luz solar, traumatismo local, inyecciones intramuscular, ejercicios de alto impacto y tratamientos estéticos locales como masajes, radiofrecuencia y ultrasonido.

GRADO 2. Paciente que presenta signos y síntomas de inflamación localizada en el glúteo, dado por cambios cutáneos de coloración (oscurecimiento y/o enrojecimiento), áreas de endurecimiento, cambios en la textura de la piel, dolor leve a moderado o ardor que puede irradiarse.

GRADO 3. Paciente con signos y síntomas de infección local glútea. Se puede presentar induraciones o masas, enrojecimiento, calor, dolor y ardor acentuados, asociados a febrícula o fiebre. También se incluyen pacientes con salida espontánea del producto a través de fístulas cutáneas. En estos casos se debe descartar la infección de los tejidos por micobacterium atípica, entre otras.

GRADO 4. Paciente que presenten migración por vía linfática hacia tejidos blandos de la región lumbo-sacra y/o miembros inferiores, fosas isquiorrectales y genitales externos femeninos. La migración ascendente es la más frecuente.

GRADO 5. Son incluidos en este grado los pacientes que presenten síntomas sistémicos con dolores articulares, musculares, cansancio y fatiga importantes y son debidos a manifestaciones clínicas producto de trastornos inmunológicos que pueden presentarse con o sin manifestaciones locales y marcadores inmunológicos positivos. Se subdividen en A: Con marcadores Inmunológicos

Positivos y B: Con marcadores inmunológicos negativos.

GRADO 6. Paciente con complicaciones locales graves o sistémicas agudas posteriores a la aplicación del material de relleno. Entre las complicaciones locales estarían la necrosis cutánea, fasciitis necrotizante o pérdida de tejidos blandos. Las complicaciones sistémicas son la sepsis, migración a riñón, u otro órgano. Se incluyen aquí las complicaciones pulmonares que suelen presentarse en los primeros 2 días de la inyección y consisten en inyección inadvertida en un vaso sanguíneo ocasionando embolismo pulmonar.

Manejo

Medidas Generales:

Estas consideraciones deben ser seguidas de manera estricta ya que, dada la fisiopatología, hay una gran cantidad de estímulos físicos y/o mecánicos que pueden desencadenar los síntomas o agravar los ya establecidos.

1. Evitar el calor: incluye saunas, playa, aguas termales, baños con agua caliente, terapias de calor, asientos con calefacción o que hayan estado expuestos al sol por mucho tiempo (ejemplo asientos de cuero de vehículos estacionados).
2. Ejercicios de alto impacto: Estos pueden facilitar la migración de las sustancias de relleno. Estos incluyen aeróbicos, bailoterapia, crossfit, pesas, pole dance, bicicleta montaña, kick boxing, zumba, boot camp, tenis, béisbol, softball, fútbol, artes marciales, etc.
3. Tratamientos estéticos en áreas que tienen sustancias de relleno incluyendo liposucción y en especial tratamientos con laser.
4. Evitar ropa demasiado ajustada que pueda producir fricción incluyendo ropa interior tipo hilo.
5. Evitar inyecciones intramusculares en los glúteos o en el área donde se colocaron las sustancias de relleno.
6. Evitar largos períodos de apoyo sobre las áreas afectadas (sentado en caso de glúteos, dormir

boca arriba, largos períodos de pie en caso de pantorrillas, etc.)

Diagnóstico

Los pacientes que se han aplicado sustancias de relleno deben ser interrogados y examinados para verificar si existe alguno de los síntomas antes descritos. Existen paraclínicos que nos pueden ayudar a saber las características de las lesiones así como el alcance y el pronóstico (19).

Imágenes: Se sugiere el uso de la resonancia magnética con la técnica de Stir y/o Silicón Only para ver la localización de las lesiones y si ha habido migración de las mismas (20). Se ubicarán las lesiones en linguini, que son líneas blanquecinas que evidencian la presencia de las sustancias de relleno. Este estudio debe repetirse al menos una vez al año para comprobar si hay migración o no de las sustancias involucradas.

Como alternativa puede usarse la ecosonografía convencional que puede darnos información sobre las características de los granulomas, localización a grandes rasgos y presencia de migración. Este estudio se usa solo para evaluación inicial y no sustituye a la resonancia magnética para el manejo quirúrgico (21).

Laboratorios: Estos se relacionan con la autoinmunidad que característicamente presentan los pacientes y ayudan a establecer el grado de inflamación y el pronóstico para desarrollar o no síntomas sistémicos (22). Se incluyen: Hematología Completa, Velocidad de Sedimentación Globular, Proteína C reactiva, Anticuerpos Antinucleares (ANA), Anticuerpos Anti DNA, Anticuerpos Anticardiolipinas (IgM, IgG), Anticuerpos Anti β 2 glicoproteína (IgM, IgG), urea, creatinina, proteinuria en 24 horas para descartar afectación renal autoinmune.

Estos paraclínicos deben ser realizados cada 6 meses de forma tal que se conozca el estatus inmunológico del paciente (23).

Manejo por Grados.

GRADO 1.

Se debe establecer el diagnóstico de manera

precisa y el grado de las lesiones para definir la conducta apropiada, esto incluye la realización de estudio imagenológico (RMN con técnica de Stir y/o silicón only) y la batería de exámenes de sangre ya nombrados para establecer una base comparativa.

En este grado puesto que no hay clínica evidente no es necesario realizar ninguna acción terapéutica más allá de la observación estricta.

En el caso de pacientes en los que han sido aplicadas las sustancias de relleno menos de 3 meses atrás se pudiera considerar el drenaje de las mismas siempre y cuando se conserven de manera líquida, sean fácilmente localizables y se conozcan las sustancias de relleno utilizadas.

GRADO 2.

Una vez establecido el grado y de realizados los paraclínicos y medidas establecidas en el grado previo, debe conocerse si el proceso inflamatorio está acompañado de un proceso infeccioso, en cuyo caso se debe aplicar terapia antimicrobiana acorde a gérmenes de piel previa toma de cultivo de ser posible e interconsulta con infectología si el proceso se agrava.

El tratamiento médico para este grupo de pacientes, en busca de tratar los síntomas inflamatorios autoinmunes incluye, de forma concomitante:

1. AINEs para mejorar el dolor y contribuir en el proceso inflamatorio, como alternativa se puede usar Árnica o Bromelina
2. Esteroides sistémicos: Prednisona iniciando con dosis de entre 15 y 10 mg OD aplicando un esquema piramidal descendiente corto hasta llegar a la dosis mínima funcional, como alternativa puede usarse Deflazacort con el mismo esquema.
3. Inmunomoduladores que contribuyen a disminuir los anticuerpos circulantes:
 - a. Hidroxicloroquina: 200 mg OD
 - b. Metotrexate 7,5 – 10 mg/semanales acompañados de Acido Fólico OD excepto el día de uso del metotrexate
 - c. Azatioprina 50 mg OD

La reevaluación de estos pacientes debe hacerse cada 3 meses con paraclínicos para verificar el estado de inflamación y si han bajado los niveles de anticuerpos circulantes.

En caso de falla del tratamiento médico tras 6 meses de uso continuo, debe considerarse el tratamiento quirúrgico con la extracción de las sustancias de rellenos que estén bien localizadas.

GRADO 3.

En estos casos en los que hay salida de las sustancias de relleno es mandatorio el uso de antibióticoterapia de amplio espectro, tratando de abarcar no solo gérmenes de piel como *Staphylococcus aureus*, sino otros frecuentemente aislados: *Mycobacterias*, *Klebsiella spp*, *Echerichia coli*, previa toma de cultivo con evaluación por parte de infectología, considerándose, en casos más graves, la hospitalización.

Estas medidas se deben acompañar de todos los parámetros previamente citados en los grados anteriores.

GRADO 4.

En estos casos en los que hay migración se debe, previa aplicación de las medidas contempladas en los grados anteriores, evaluar el caso por parte de cirugía plástica para realizar cirugía abierta en el área involucrada y extraer la mayor cantidad de material posible siempre y cuando este localizado de manera adecuada para su abordaje según criterio del cirujano y la evaluación imagenológica.

GRADO 5.

Este tipo de pacientes se subclasifica en A y B, de acuerdo a la presencia o no de marcadores inmunológicos, sin embargo, la mayor gravedad está dada por los síntomas sistémicos de autoinmunidad ya descritos.

En estos casos se puede iniciar con pulsos esteroideos de Hidrocortisona o Metilprednisolona de 1gr al día por 3 días para pasar luego a VO empezando con dosis más altas (prednisona 50

mg OD o Deflazacort 30 mg OD) sumado a las otras líneas terapéuticas que incluyen AINEs e Inmunomoduladores.

Se debe considerar la hospitalización de estos pacientes al menos para cumplir los pulsos esteroideos.

GRADO 6.

Estos pacientes deben ser manejados en un centro hospitalario que cuente con terapia intensiva para prevenir la gravedad de las complicaciones, el manejo multidisciplinario es fundamental por cirugía plástica a fin de considerar la cirugía reconstructiva en caso de ser necesario.

DISCUSIÓN

Estas recomendaciones han sido realizadas después de estudiar la fisiopatología y transpolar los manejos de patologías autoinmunes, con el paso del tiempo, hemos tenido la oportunidad de ir afinando los mismos y probar diferentes protocolos en los más de mil pacientes que hemos tratado en nuestros diferentes centros de atención.

Siendo una afección mayormente autoinmune, con formación de granuloma, el uso de esteroides tiene una importancia capital no solo para frenar el proceso inflamatorio sino también como regulador del sistema inmune al reducir la síntesis de autoanticuerpos (24), así como el uso de moduladores como el metotrexate, azatioprina y/o hidroxicloroquina, los cuales se justifican para disminuir los anticuerpos y mejorar el estado del paciente a más largo plazo (25).

REFERENCIAS

1. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica. *Cir Plast Iberol.* 2006;34(1):1-10.
2. Miyoshi K, Shiragami H, Yoshida K. Adjuvant disease of man. *Clin Immunol.* (Tokyo) 1973;5:532-537.
3. Shoenfeld Y. Conference at Zabludowits Center of Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel Aviv University, Israel. 2011.

4. Agmon N. The spectrum of ASIA. *Lupus*. 2012;21:118-120.
5. Kivity S. Autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) in the Middle East. *Lupus*. 2012;21:136-139.
6. Sanz H. Alogenosis iatrogénica el gran peligro de los biopolímeros. *Rev Cient Cien Med*. 2010;13(1):31-34.
7. Torres B. Enfermedad por la infiltración de sustancias modelantes con fines estéticos. *Cir Plast*. 2010;20(3):124-132.
8. Murillo G. Uso ilícito de modelantes y efectos adversos. *Med Int Mex*. 2010;26(4):346-349.
9. Lidar M, Agmon-Levin N, Langevitz P, Shoenfeld Y. Silicone and scleroderma revisited. *Lupus*. 2012;21:121-127.
10. Priego R. Enfermedad humana por modelantes. Análisis de sustancias con espectrometría de resonancia magnética. *Cir Plast*. 2010;20(3):120-123.
11. Cabral AR, Alcocer-Varela J, Orozco-Topete R, Reyes E, Fernández-Domínguez L, Alarcón-Segovia C. Clinical, histopathological, immunological and fibroblast studies in 30 patients with subcutaneous injections of modelants including silicone and mineral oils. *Rev Invest Clin*. 1994;46(4):257-266.
12. Kindt T, Goldsby R, Osborne B. *Inmunología de Kuby*. McGraw-Hill Interamericana. 6ª edición. DRECHOS RESERVADOS © 2007, respecto a la segunda edición en español por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
13. Murphy K, Travers P, Walport M. *Inmunobiología de Janeway*. Mc Graw Hill. Interamericana de México. 7ª edición. 2010.
14. Gherardi FK, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis: Characterization and pathophysiology. *Lupus*. 2012;(21):184-189.
15. Edelman D, Grant S, Van Os W. Autoimmune disease following the use of silicone gel-filled breast implant: A review of the clinical literature. *Sem Arthritis Rheum*. 1994;24:183-189.
16. Bassitto F. The periprosthetic capsule and connective tissue diseases: a piece in the puzzle of autoimmune syndrome by adjuvants. *Exper Biol Med*. 2012;237:1117-1122.
17. Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and Autoimmunity. *Lupus*. 2009;18:1217-1225.
18. Torres B. Instrumento para evaluar y estadificar el daño producido por la infiltración de sustancias modelantes. *Cir Plast*. 2010;20(3):105-111.
19. Domínguez-Zambrano A, Haddad-Tame JL, Torres-Baltazar I, Jiménez-Muñoz G, Satré-Ortíz N, Espinosa-Maceda S. Enfermedad por modelantes: problemática actual en México y presentación de casos. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2013;39(4):399-405.
20. Gordillo-Hernández J. Abordaje multidisciplinario de la enfermedad humana por infiltración de sustancias modelantes. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2013;39(3):269-277.
21. Duffy D. The silicone conundrum: A battle of anecdotes. *Dermatol Surg*. 2002;28:590-595.
22. Travis W, Balagh K, Abraham J. Silicone granulomas: report of three cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1985;16:19-27.
23. Labastida O, Jaimes E, Saúl A. Enfermedad humana por adyuvantes. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Dermatol Rev Mex*. 1992;36:298-301.
24. Dai D. Body contouring after massive weight loss. Aly Al. Quality Medical Publishing. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008;90(3):270.
25. Cukier J, Beauchamp R, Spindler J, Spindler S, Lorenzo C, Trentham D. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med*. 1993;118:920-928.

COVID-19, placenta y transmisión vertical

COVID-19, placenta and vertical transmission

Flor H Pujol^{1*}, Reinaldo Marín^{2*}, Carlos Cabrera³

RESUMEN

El coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2. Este virus pertenece a la Familia Coronaviridae. Las embarazadas no están exentas de la infección por este nuevo virus. La placenta es un órgano altamente especializado, que sustenta el crecimiento y el desarrollo normal del feto en gestación. Existe evidencia de que la placenta es permisiva a la infección por este coronavirus y de su infección, aunque en baja frecuencia. Si bien la transmisión vertical ocurre, este es un evento poco común. Durante la COVID-19, se puede observar afectación placentaria, que se traduce con cierta frecuencia en hipoperfusión vascular placentaria, lo cual puede tener implicaciones en el desarrollo fetal.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.17>ORCID: 0000-0001-6086-6883¹ORCID: 0000-0002-6434-1221²ORCID: 2-3133-5183³

¹Laboratorio de Virología Molecular, CMBC, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

²Laboratorio de Bioenergética Celular, CBB, IVIC, Caracas 1020A, Venezuela.

³Medicina Materno Fetal Maternidad "Concepción Palacios", UCV, Caracas, Venezuela.

*Autores de correspondencia: E-mail: fhpujol@gmail.com y reinaldomarin@gmail.com

Recibido: 16 de marzo 2021. Revisado: 28 de marzo 2021
Aceptado: 29 de marzo 2021

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, transmisión vertical

SUMMARY

The coronavirus that causes COVID-19 is called SARS-CoV-2. This virus belongs to the family Coronaviridae. Pregnant women are not exempt from infection by this new virus. The placenta is a highly specialized pregnancy organ that supports the normal growth and development of the fetus. There is evidence that the placenta is permissive to infection by this coronavirus and of its infection, although at a low frequency. Vertical transmission of this virus does occur, but it is a rare event. During COVID-19, placental involvement can be observed, which frequently leads to placental vascular hypoperfusion, which may have implications for fetal development.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara una pandemia de neumonía atípica, enfermedad llamada COVID-19. Para marzo 2021, esta enfermedad ha afectado a más de 100 000 casos y ha causado la muerte a más de 2,5 millones de personas en el mundo. Las embarazadas no están exentas de

la infección por este nuevo virus. La relación entre esta enfermedad y el embarazo es un tema de estudio en plena evolución. La placenta juega un papel fundamental en la relación entre el virus y la gestante. Esta revisión pretende sintetizar la información existente sobre infección y afectación de la placenta por el virus causante de la COVID-19 y las implicaciones materno-fetales de la transmisión vertical.

1. La placenta: una barrera semipermeable

La placenta es un órgano altamente especializado, que junto a las membranas ovulares y al líquido amniótico, sustenta el crecimiento y el desarrollo normal del feto. Macroscópicamente, la placenta humana a término tiene una apariencia de disco, con un diámetro aproximado de 15 a 20 cm, un peso promedio de 500 g y un espesor de 1,5 a 2,5 cm. Posee dos caras, una materna y una fetal. En la parte central de la cara fetal está inserto el cordón umbilical, con una longitud que oscila entre 30 y 150 cm, y dos arterias y una vena. La cara fetal está recubierta por el amnios, que es una membrana fina que rodea al feto y delimita la cavidad amniótica. La cara materna se comunica directamente con el útero. Las dos paredes discoideas (cara materna y cara fetal), están soldadas entre sí por sus bordes y, el espacio interpuesto entre ambas placas, el parénquima, es esponjoso y repleto por sangre materna. La porción que contacta con el miometrio, cara materna, superficialmente está formada por la placa decidual y la relacionada con la cavidad amniótica, cara fetal, es la placa coriónica. De la placa coriónica emergen las vellosidades coriónicas, mientras que, de la placa decidual, emergen numerosos septos perpendiculares, denominados tabiques placentarios. A pesar de que no llegan a establecer contacto con la placa coriónica, estos tabiques dividen a la laguna sanguínea y, por extensión, a la placenta, en varios compartimentos, los cuales se conocen con el nombre de cotiledones (1). Los cotiledones representan la unidad funcional de la placenta, y están constituidos por vellosidades coriónicas, las cuales están inmersas en las lagunas de sangre materna. A nivel microscópico, las vellosidades coriónicas están recubiertas por las denominadas membranas placentarias, que son capas de células que separan la sangre materna de la sangre fetal.

Inicialmente, las membranas placentarias están formadas por cuatro capas: sincitiotrofoblasto (SCT), citotrofoblasto (CT), tejido conectivo de la vellosidad y endotelio de los capilares fetales.

La placenta es un órgano fascinante, especialmente cuando son consideradas su gran diversidad de funciones. Durante su corto período de tiempo en la cavidad intrauterina, el feto es dependiente de la placenta como un pulmón, hígado y riñones. Funcionalmente, la placenta es un órgano altamente especializado, que representa la interfase entre la madre y el feto y es esencial para el desarrollo y crecimiento fetal, pues es la responsable del intercambio de gases, del transporte de iones, nutrientes e inmunoglobulinas. El tejido placentario tiene un doble origen: por un lado, un componente materno, la decidua (que es la adaptación que corresponde al endometrio), y por el otro, un componente fetal, el corion frondoso (2). Las funciones fetales son parcial o completamente logradas por la placenta durante la gestación, como un sustituto a la inmadurez de los órganos embrionarios y fetales. Entre estas funciones tenemos: transferencia de gases, funciones excretorias, balance de agua, regulación del pH, funciones catabólicas y reabsortivas, funciones sintéticas y secretorias de glándulas endocrinas, numerosas funciones metabólicas y secretorias del hígado, hematopoyesis de la médula ósea (durante las etapas tempranas del embarazo), transferencia de calor de la piel y funciones inmunológicas (2). En las vellosidades coriónicas se lleva a cabo el transporte de nutrientes y oxígeno de la sangre materna a la sangre fetal. La placenta es un órgano metabólicamente activo, que extrae entre el 40 % y 60 % del total de glucosa y oxígeno suplido por la circulación uterina.

El SCT de la placenta a término consiste en un epitelio monocapa continuo, multinucleado, el cual rodea la superficie de las vellosidades coriónicas. El SCT es un epitelio absorptivo, metabólicamente activo, responsable del transporte materno-fetal (1). Por otro lado, es un epitelio secretor, pues los productos de desecho pasan a través de este epitelio, de la sangre fetal a la sangre materna. La membrana de la microvellosidad (MVM) del SCT incrementa la superficie de absorción en el lado materno aproximadamente 10 veces, lo que equivale a unos 100 m² de superficie, maximizando así la

absorción. Las funciones de la placenta varían durante el embarazo. En la gestación temprana, la función primaria es mediar la implantación del embrión en el útero, y producir hormonas que previenen el final del ciclo ovárico. Luego de la implantación, la inserción trofoblástica regula el intercambio de nutrientes, agua, oxígeno, hormonas y proteínas entre la madre y el feto después de las dos oleadas de implantación.

La placenta cuenta con los mecanismos de transporte clásicos a través de membranas (3): 1) Transporte pasivo, el cual incluye difusión simple, principalmente usado para el transporte de gases, agua y electrolitos; difusión facilitada, para el transporte de glucosa mediado por miembros de la familia GLUT, los cuales están localizados en ambas caras del sincitiotrofoblasto. 2) Transporte activo, utilizado para la generación de gradientes de iones a través de las membranas plasmáticas, los cuales son utilizados por mecanismos secundarios de transporte de iones, como el transporte de algunos aminoácidos y vitaminas hidrosolubles. 3) Transporte vesicular, el cual incluye tanto procesos de exocitosis como de endocitosis.

2. Biología del SARS-CoV-2, causante de la COVID-19

El nuevo coronavirus causante de la COVID-19 es llamado SARS-CoV-2. Este virus pertenece a la Familia *Coronaviridae*, género *beta-coronavirus*, subgénero *sarbecovirus*. Comparte este subgénero con otro virus causante de neumonía atípica que lo antecedió, el SARS-CoV, surgido a finales de 2002 y erradicado en agosto 2003. El nombre de este grupo de virus es debido a su apariencia de corona al microscopio electrónico.

El virus SARS-CoV-2 es un virus con envoltura lipídica. Contiene un ARN viral muy largo (casi 30 000 nt) y codifica para:

- 4 proteínas estructurales: la proteína de la espiga (S), la de membrana (M), la de envoltura (E) y la nucleocápside (N),
- 16 proteínas no estructurales y 8 proteínas accesorias. Estas últimas participan en la replicación del virus y defensa contra el sistema inmunitario (pero que no están

incluidas en el virión), entre las cuales están la ARN polimerasa ARN dependiente y dos proteasas virales (4).

El ciclo viral comienza con la interacción entre S y el receptor celular ACE2 (por sus siglas en inglés, enzima convertidora de angiotensina 2). Después de esa interacción, el virus entra en el citoplasma celular por dos mecanismos: endocitosis tardía o temprana. En estas primeras etapas, el procesamiento de cebado por proteasas celulares genera la exposición del motivo de fusión viral de la proteína S. Se ha mostrado que la TMPRSS2 (serín proteasa transmembrana tipo 2) es una enzima clave en este proceso de activación, en particular para que el virus acceda a la célula por la vía del endosoma temprano. Esta vía parece predominar en células pulmonares, ya que es insensible a la cloroquina (que inhibe la entrada vía endosomas tardíos), lo cual podría explicar el poco éxito que ha tenido la cloroquina y sus derivados en el tratamiento de esta enfermedad. Después de la fusión de membranas, el ARN viral se libera en el citoplasma y ocurre la síntesis de proteínas y la replicación del genoma viral, a través de un proceso característico de este grupo de virus y que favorece la recombinación. Compuestos como remdesivir y favipiravir bloquean la enzima polimerasa viral (4).

Aunque los virus ARN exhiben una alta tasa de mutación, en el caso de los coronavirus su ARN polimerasa posee actividad correctora. Esto es lo que le permite a estos virus de la familia *Coronaviridae* poseer un genoma continuo tan largo. Si no tuviese actividad correctora, el excesivo número de mutaciones acumuladas afectaría la viabilidad viral. Sin embargo, la recombinación es frecuente en los coronavirus, lo cual favorece el salto de un virus de una especie animal a otra, incluyendo al humano. Existe un tercer mecanismo que genera diversidad en el SARS-CoV-2 y es debido a la acción de enzimas del hospedero, en particular desaminasas (4).

3. COVID-19 y placenta

El primer aspecto para determinar la permisividad de la placenta a la infección por el SARS-CoV-2, es evaluar si este órgano expresa los receptores canónicos para el virus. Hikmet y col. (5) evaluaron la expresión de ACE2 en

diferentes tejidos. La expresión de ACE2 es particularmente elevada en tejido intestinal. En el caso de la placenta, el receptor ACE2 se expresa en niveles comparables al del pulmón (5).

Ensayos de inmunohistoquímica con un anticuerpo monoclonal anti-ACE2 muestran que este receptor está presente en la placenta, a todo lo largo del período gestacional (6). Mediante 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 (7).

Hosier y col. (8) reportaron evidencia de infección de una placenta por SARS-CoV-2, con además un alto nivel de replicación viral. Hecht y col. (9) analizaron 19 placentas de mujeres con COVID-19 y encontraron infección en dos de las placentas. El ARN viral se encontró en la placenta de manera focal en el SCT y el CT. Ninguna de las placentas, infectadas o no, presentó alguna histopatología que pudiese asociarse a la infección materna. Los autores concluyeron que el virus puede infectar la placenta, aunque en baja frecuencia.

Las primeras observaciones del efecto la COVID-19 sobre la placenta parecen indicar que este órgano no se ve muy afectado por la enfermedad. No se observó alguna patología asociada a la enfermedad materna (10,11). Es importante tomar en cuenta que la edad promedio de las gestantes es justamente aquella que no está asociada con progresión grave de la enfermedad y esto podría disminuir la frecuencia de patología observada en la placenta. De hecho, en un estudio de 65 placentas de madres con COVID-19, no se observaron diferencias significativas con respecto a las 85 placentas de madres no infectadas; sin embargo, en 3 de 6 casos de enfermedad grave a crítica, se observó hipoperfusión vascular materna (12).

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 (13). Flores-Pliego

y col. (14) estudiaron 3 proteínas en placentas de madres infectadas y no infectadas. Estos autores encontraron un incremento en la presencia del Factor von Willebrand (involucrado en la coagulación) en vasos sanguíneos de placentas de madres con enfermedad moderada y una elevación aún mayor en casos de enfermedad grave. Otras dos proteínas, la VE-caderina y la Claudina-5, asociadas a adhesión endotelial, parecieron en cambio disminuir con la gravedad de la enfermedad. En resumen, la gravedad de la COVID-19 podría estar asociada a un daño trombotico y microvascular del endotelio placentario. Una revisión sistemática de los estudios sobre el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre la placenta mostró un incremento en la frecuencia de desprendimiento de placenta y la presentación de placenta previa (15). Otra observación, aunque poco frecuente, es la placentitis en gestantes con COVID-19, que podría estar asociado a algún tipo de compromiso fetal (16).

En resumen, la COVID-19 en la embarazada podría estar causando problemas vasculares en la placenta. Una de las manifestaciones más frecuentes de la COVID-19 en la placenta sería la hipoperfusión vascular materna, la cual, sin duda, tendría un impacto sobre el desarrollo fetal (17,18).

4. Implicaciones en la transmisión vertical

4.1. Transmisión vertical viral

Las infecciones virales durante el embarazo se han asociado con resultados adversos sobre el embarazo y defectos de nacimiento en la descendencia, así como puede conllevar a otras secuelas (19). La frecuencia con que un virus puede infectar al feto o al neonato y las consecuencias de esa infección son muy variables. El Cuadro 1 muestra algunos ejemplos emblemáticos de transmisión vertical viral, sus consecuencias y cómo se pueden prevenir sus efectos en algunos casos.

4.2. COVID-19 y transmisión vertical

La infección de la placenta no significa

COVID-19, PLACENTA Y TRANSMISIÓN VERTICAL

Cuadro 1

Ejemplos de transmisión vertical de algunos virus de importancia en Salud Pública, anteriores al SARS-CoV-2

Virus	Trasmisión vertical; consecuencias	Medidas para evitar la transmisión vertical	Refs
Citomegalovirus, Virus Herpes simplex, Rubeola	Virus que pertenecen al grupo TORCH, asociados a transmisión vertical, con consecuencias graves para el feto: neuroteratogénicos.	En el caso de Rubeola la vacunación de la madre antes del embarazo previene la infección.	(19-21)
Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	La mayor causa de infección pediátrica por VIH es la transmisión vertical.	El tratamiento antirretroviral contra la infección con VIH ha sido altamente efectivo. Esto, unido a otras medidas preventivas, ha permitido reducir la transmisión vertical del VIH de 25-42% a menos de 1%.	(21, 22)
Virus de Hepatitis B (VHB)	Transmisión variable según región geográfica. Conlleva más frecuentemente a infección crónica que en adultos. La más grave secuela es el cáncer de hígado.	La vacunación del neonato en las primeras 24 h de nacimiento, combinado con administración de inmunoglobulina HBIG en el caso de alta viremia, a reducido drásticamente la transmisión vertical. En Taiwan ya se observa reducción en la incidencia de carcinoma primario de hígado con la vacunación masiva de niños a temprana edad.	(19, 21, 23, 24)
Virus de Hepatitis C (VHC)	Transmisión variable, más frecuente en gestantes co-infectadas con VIH. La más grave secuela de la infección crónica es el cáncer de hígado.	Los antivirales de acción directa, altamente efectivos en curar la hepatitis C, pueden ser administrados a mujeres embarazadas infectadas con este virus.	(21)
Virus Zika	Ha sido incluido en el grupo de virus neuroteratogénicos del grupo TORCH. Puede producir microcefalia en el feto.	No se dispone actualmente de vacuna ni de tratamiento contra esta infección.	(19, 25)

necesariamente que el SARS-CoV-2 pueda acceder al tejido fetal, dada la naturaleza de barrera semipermeable, como explicado anteriormente. Las vías putativas para la infección viral intrauterina son varias:

- Infección directa de SCTs y ruptura a través de las capas sincitiales,
- paso a través de la circulación materna a trofoblastos extravelosos u otras células placentarias,
- paso a través de células inmunitarias maternas e
- infección ascendente a través del tracto vaginal materno (26).

Vivanti y col. (27) muestran que es posible la transmisión transplacentaria del SARS-CoV-2. En este caso, la madre presentó viremia (carga viral en sangre), la placenta una alta carga viral y se observó viremia en el neonato, quien presentó además manifestaciones neurológicas similares a las descritas en pacientes adultos. En series de gestantes se confirma esta transmisión transplacentaria, aunque en baja frecuencia (28,29).

La transmisión vertical también incluye la transmisión perinatal, en el momento del parto y etapas tempranas subsiguientes. Vigil de Gracia y col. (30), en una revisión narrativa de la literatura, describen 15 casos de transmisión

perinatal y sugieren que el parto vaginal y la ruptura prematura de membranas podría ser un factor de riesgo para la infección perinatal. Un estudio de revisión sistemática de la literatura, que englobó 70 publicaciones y 1 457 mujeres embarazadas con COVID-19, arroja un total de 39 neonatos infectados, lo cual confirma la baja frecuencia de transmisión vertical para este patógeno (31).

CONCLUSIONES

En conclusión, la placenta es un órgano altamente especializado y permisivo a la infección por el coronavirus causante de la COVID-19, aunque este evento ocurre con baja frecuencia. La transmisión vertical es igualmente un evento poco frecuente en esta infección. Independientemente de su 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.

REFERENCIAS

- Rampersad R, Cervar-Zivkovic M, Nelson DM: Development and Anatomy of the Human Placenta. In: Kay H, Nelson M, Wang Y, editores. *The Placenta, From Development to Disease*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2011.p.17-26
- Benirschke K, Kaufmann, P, and Baergen, RN: Early development of the human placenta. New York: Springer, 2006.
- Cetin I, Alvino G, Radaelli T, Pardi G. Fetal nutrition: A review. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94:7-13.
- Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F, et al. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbio*. 2020;40:63-73.
- Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol*. 2020;16:e9610.
- Gengler C, Dubruc E, Favre G, Greub G, de Leval L, Baud D. SARS-CoV-2 ACE-receptor detection in the placenta throughout pregnancy. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:489-490.
- Cui D, Liu Y, Jiang X, Ding C, Poon LC, Wang H, et al. Single-cell RNA expression profiling of SARS-CoV-2-related ACE2 and TMPRSS2 in human trophoblast and placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:248-256.
- Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell KH, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest*. 2020;130:4947-4953.
- Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: A series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*. 2020;33:2092-2103.
- Costa MAS, Albuquerque Britto DBL, Silva ME, Carvalho JM, Oliveira MLF, Silva Gomes JA, et al. Influence of SARS-CoV-2 during pregnancy: A placental view. *Biol Reprod*. 2021.
- Zhang P, Salafia C, Heyman T, Salafia C, Lederman S, Dygulska B. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placentas with pathology and vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2:100197.
- Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Histologic and immunohistochemical evaluation of 65 placentas from women with polymerase chain reaction-proven severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *Arch Pathol Lab Med*. 2021.
- Singh N, Buckley T, Shertz W. Placental pathology in COVID-19: Case Series in a Community Hospital Setting. *Cureus*. 2021;13:e12522.
- Flores-Pliego A, Miranda J, Vega-Torreblanca S, Valdespino-Vázquez Y, Helguera-Repetto C, Espejel-Núñez A, et al. Molecular insights into the thrombotic and microvascular injury in placental endothelium of women with mild or severe COVID-19. *Cells*. 2021;10.
- Oltean I, Tran J, Lawrence S, Ruschkowski BA, Zeng N, Bardwell C, et al. Impact of SARS-CoV-2 on the clinical outcomes and placental pathology of pregnant women and their infants: A systematic review. *Heliyon*. 2021;7:e06393.
- Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021;104:261-266.
- Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)*. 2021;11.
- Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47:81-98.
- Racicot K, Mor G. Risks associated with

- viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017;127:1591-1599.
20. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 2018;126:570-588.
 21. Rogan SC, Beigi RH. Treatment of viral infections during pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019;46:235-256.
 22. Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: The role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:169-181.
 23. Cheung KW, Lao TT. Hepatitis B - Vertical transmission and the prevention of mother-to-child transmission. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:78-88.
 24. Liu CJ, Chen PJ. Elimination of Hepatitis B in Highly Endemic Settings: Lessons Learned in Taiwan and Challenges Ahead. *Viruses.* 2020;12.
 25. Kim K, Shresta S. Neuroteratogenic Viruses and Lessons for Zika Virus Models. *Trends Microbiol.* 2016;24:622-636.
 26. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99:45-49.
 27. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11:3572.
 28. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine.* 2020;59:102951.
 29. Fenizia C, Biasin M, Cetin I, Vergani P, Mileto D, Spinillo A, et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun.* 2020;11:5128.
 30. Vigil-De Gracia P, Luo C, Epifanio Malpassi R. Perinatal transmission with SARS-CoV-2 and route of pregnancy termination: A narrative review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020:1-5.
 31. Amaral WNd, Moraes CLd, Rodrigues APdS, Noll M, Arruda JT, Mendonça CR. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel).* 2020;8.

Síndrome de Cushing iatrogénico en un paciente VIH por una dosis de triamcinolona

Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV patient because of a dose of triamcinolone

Noel Roig-Marín¹, Pablo Roig-Rico^{1,2}

RESUMEN

Existen casos de pacientes diagnosticados de VIH, los cuales a partir de una única administración de glucocorticoide desarrollaron un síndrome de Cushing iatrogénico. Esto es debido a la interacción de su tratamiento antirretroviral, el cual se comporta como inhibidor enzimático y prolonga la vida media del corticoide. Presentamos el caso de un varón de 52 años que acude al servicio de Urgencias por astenia, mal estado general y pérdida de apetito durante dos meses. Un mes antes, le administraron una inyección de corticosteroides (acetónido de triamcinolona) para el dolor incapacitante del talón y el espolón calcáneo. Se le diagnosticó infección por VIH y el medicamento antirretroviral del paciente se cambió hace 6 meses a una combinación de darunavir/cobicistat 800/150 mg más rilpivirina 50 mg, al día. Esta condición se acompañó de la aparición de una tumoración a nivel cervical bajo. El diagnóstico fue síndrome de Cushing iatrogénico con insuficiencia suprarrenal

secundaria, tras infiltración de corticoides. Por tanto, cabe destacar que puede producirse una interacción farmacológica entre cobicistat y otros fármacos, especialmente los corticoides, independientemente de la vía y duración de su administración.

Palabras clave: Síndrome de Cushing iatrogénico, cobicistat, antirretrovirales, VIH, triamcinolona.

SUMMARY

There are cases of patients diagnosed with HIV, which from a single glucocorticoid administration developed an iatrogenic Cushing syndrome. This is due to the interaction of its antiretroviral treatment, which behaves as an enzyme inhibitor and prolongs the half-life of the corticosteroid. We present the case of a 52-year-old man who attended the emergency department due to asthenia, poor general condition, and loss of appetite for two months. A month earlier, she was given an injection of corticosteroids (triamcinolone acetone) for disabling heel pain and calcaneal spur. He was diagnosed with HIV infection and the patient's antiretroviral medication was changed 6 months ago to a combination of darunavir/cobicistat 800/150 mg plus rilpivirine 50 mg daily. This condition was accompanied by the appearance of a lump. The diagnosis was iatrogenic Cushing's syndrome with secondary adrenal insufficiency, after infiltration of corticosteroids. Therefore, it should be noted that a pharmacological interaction may occur between cobicistat and other drugs, especially corticosteroids, regardless of the route and duration of their administration.

Keywords: Iatrogenic Cushing's syndrome, cobicistat, antiretrovirals, HIV, triamcinolone.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.18>

ORCID de autor principal: <https://orcid.org/0000-0003-0537-0388>

¹Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan de Alicante, España.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas - Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche.

Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Carretera Alicante - Valencia s/n 03550 San Juan de Alicante (Alicante), España.

Dirección E-mail para correspondencia: noel.roig@goumh.umh.es

Recibido: 24 de febrero 2021

Aceptado: 4 de marzo 2021

INTRODUCCIÓN

La aparición de síndrome de Cushing a partir de una dosis glucocorticoidea es un fenómeno que se asocia al uso de fármacos inhibidores enzimáticos, como antirretrovirales, los cuales incrementan la exposición del glucocorticoide en el organismo (1-4). Este es un caso de un paciente VIH, el cual a partir de una administración de triamcinolona por talalgia incapacitante desarrolló un Cushing iatrogénico.

Caso clínico

Varón de 52 años acude al servicio de Urgencias por astenia, mal estado general y pérdida de apetito durante dos meses. No refiere pérdida de peso. No refiere dolor torácico ni otra clínica. Un mes antes, le administraron una inyección de corticosteroides (acetónido de triamcinolona) para el dolor incapacitante del talón y el espolón calcáneo. Esta condición se acompañó de la aparición de una tumoración (Figura 1) de consistencia grasa a nivel cervical bajo, discretamente doloroso, que ha ido creciendo. En la exploración física presenta un buen estado general, una tensión arterial de 141/94 mmHg, una saturación de oxígeno del 95 % respirando aire ambiente, apirético. En la auscultación cardíaca se escucharon tonos apagados. La auscultación pulmonar era normal con murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. En la exploración abdominal tampoco se detectaron alteraciones, ya que el peristaltismo se encontraba conservado sin signos de peritonismo, blando, depresible, sin presentar dolor a la palpación superficial ni profunda, tampoco se observaron estrías a nivel abdominal. En los miembros inferiores tampoco se objetivaron alteraciones. En la exploración física destacaba la giba/tumoración en la zona interescapular previamente comentada, sin objetivar otros hallazgos llamativos.

El paciente fue diagnosticado infección por VIH en el año 2004; habiendo recibido diferentes tratamientos a lo largo del tiempo hasta la última combinación antirretroviral prescrita desde hace 6 meses compuesta por darunavir/cobicistat 800/150 mg más rilpivirina 50 mg, al día, la cual fue pausada por fracaso virológico



Figura 1.

previo. El paciente fue consumidor de drogas por vía parenteral. Como otros antecedentes personales, no presentaba HTA ni dislipemia. Es diabético de tipo 2 tratado con metformina (HbA1c 6 %). Es fumador activo de 40 cigarrillos/día y se le diagnosticó de espolón calcáneo con talalgia, como se ha mencionado con anterioridad. Padeció un episodio de síndrome confusional secundario a tóxicos en 2004 y un episodio de gastroenteritis aguda por *C. jejuni* en 2008. Presenta urticaria crónica, hepatopatía crónica por VHC tratada con respuesta viral sostenida y una lesión quística compleja en riñón izquierdo. No refiere antecedentes familiares de interés.

La carga viral del VIH es de 111 copias/mL y la de CD4 es de 455 mm³. Análisis de sangre: valores de cortisol 1 µg/dL (VN 4-28) y ACTH 4,5 pg/mL (VN 9-52). El ionograma y la función renal son normales. Se realizó una ecografía sobre la tumoración en la región interescapular que muestra un aumento difuso muy significativo del grosor del tejido adiposo subcutáneo sugestivo de lipomatosis difusa (Figura 2). En este caso la ecografía solo se emplea para descartar patologías, como de carácter tumoral, ya que podría existir un liposarcoma, por ejemplo. La lipomatosis

difusa solo es indicativa de un acúmulo de grasa sin encontrarse hallazgos de otras patologías, por lo que serían descartadas.

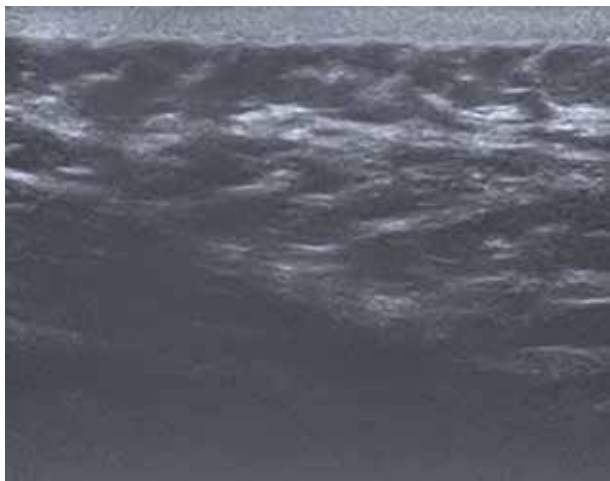


Figura 2.

El diagnóstico fue síndrome de Cushing iatrogénico con insuficiencia suprarrenal secundaria, tras infiltración de corticoides. No se realizaron otros tests relacionados con eje corticotropo, como los de supresión, por la alta sospecha clínica y compatibilidad bioquímica. Después del ingreso, el paciente mejoró; resolviéndose progresivamente su clínica de astenia, mal estado general y pérdida de apetito debido a su insuficiencia suprarrenal secundaria. No se empleó un tratamiento específico para tratar esta patología. Se emplearon medidas generales, como sueroterapia, durante su ingreso hospitalario. El seguimiento del paciente fue de observación clínica con determinaciones de cortisol y ACTH. Con ello, se comprobó que hubo una evolución favorable. Al alta se le indicaron una serie de recomendaciones que minimizan el efecto de los corticoides, como aumentar el nivel de actividad física lentamente, alimentarse de forma saludable, consultar en caso de presentar síntomas de depresión/psiquiátricos secundarios al Cushing o relacionados con la insuficiencia suprarrenal secundaria, como la hipotensión.

DISCUSIÓN

Aunque se administró hace tres meses, existen casos descritos en la literatura sobre su interacción con antirretrovirales (ritonavir o cobicistat) que se comportan como inhibidores enzimáticos y por tanto, provocan una prolongación de la vida media de los corticoides (1-3), como ocurrió en este caso. Es decir, se incrementó la biodisponibilidad y exposición del acetónido de triamcinolona debido a su interacción con cobicistat por inhibición competitiva de su metabolismo a través de la isoenzima CYP3A4 (citocromo P450 3A4) (1-4). También se ha descrito la interacción con budesonida inhalada (4). Yombi y col. (3) describieron el síndrome de Cushing iatrogénico con una única dosis intraarticular de triamcinolona, en un paciente VIH tratado con un antirretroviral, como en nuestro caso. Por tanto, cabe destacar que puede producirse una interacción farmacológica entre cobicistat y otros fármacos, especialmente los corticoides, independientemente de la vía y duración de su administración.

Por otro lado, es cierto que el síndrome de Cushing puede ser debido a una causa orgánica, como un tumor suprarrenal (5). No obstante, en este caso con una historia clínica compatible con el registro de la administración de dosis de triamcinolona y toma de cobicistat era muy sugerente de síndrome de Cushing iatrogénico. Aunque resulta infrecuente, ha sido descrito previamente en la literatura (1-3,6,7).

Mathias y Epstein (6) también presentaron un caso de síndrome de Cushing iatrogénico con insuficiencia suprarrenal secundaria en un paciente VIH tratado con Genvoya® que incluye cobicistat, entre otros fármacos, por administración de triamcinolona pero en este caso, por vía epidural (6). Esto reitera la importancia de que es fundamental evitar fármacos que incluyan cobicistat cuando se administran glucocorticoides que se metabolizan por la vía CYP3A4 por el riesgo de desarrollar síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal secundaria (6).

Alidoost y col. (7) expusieron un caso similar al nuestro en un paciente VIH tratado con cobicistat y que manifestó un síndrome de Cushing iatrogénico en forma de tromboembolismo pulmonar (7). Por otro lado, Kant y

col. (8) describieron un caso de necrosis avascular de ambas caderas por síndrome de Cushing iatrogénico debido a la coadministración de fluticasona y ritonavir en un paciente infectado por el VIH (8).

CONCLUSIÓN

En un paciente VIH que tenga un tratamiento antirretroviral que incluya fármacos como ritonavir o cobicistat que se comportan como inhibidores enzimáticos se debe tener una gran precaución en el uso de corticoides, independientemente de la vía y duración de su administración. Es destacable que a pesar de que sea una única dosis de glucocorticoide, puede producir manifestaciones asociadas al síndrome de Cushing que pueden incluso peligrar la vida del paciente por fenómenos asociados a esta patología, como la hipercoagulabilidad que se puede traducir en el tromboembolismo pulmonar (7). En síntesis, hay que valorar cuidadosamente el uso de corticoesteroides en el paciente con terapia antirretroviral.

No existen conflictos de interés.

No se recibió financiación.

REFERENCIAS

1. Elliot E, Theodoraki A, Jain L, Marshall N, Boffito M, Baldeweg S, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies. *Clin Med*. 2016;16(5):412-418.
2. Song Y, Schroeder J, Bush L. Iatrogenic Cushing syndrome and secondary adrenal insufficiency related to concomitant triamcinolone and ritonavir administration. *J Internat Asso Providers AIDS Care (JIAPAC)*. 2013;13(6):511-514.
3. Yombi J, Maiter D, Belkhir L, Nzeusseu A, Vandercam B. Iatrogenic Cushing's syndrome and secondary adrenal insufficiency after a single intraarticular administration of triamcinolone acetone in HIV-infected patients treated with ritonavir. *Clin Rheumatol*. 2008;27(S2):79-82.
4. Colpitts L, Murray T, Tahhan S, Boggs J. Iatrogenic Cushing Syndrome in a 47-year-old HIV-positive woman on ritonavir and inhaled budesonide. *J Internat Ass Providers AIDS Care (JIAPAC)*. 2017;16(6):531-534.
5. López JE, Marcano Torres M, Sukerman E, López Salazar JE, López Salazar Y, Urbaneja H, et al. Tumores suprarrenales. Presentación de 8 pacientes con estudios bioquímicos e histopatológicos. *Gac Méd Caracas*. 2003;111(1):30-45.
6. Mathias P, Epstein E. Iatrogenic Cushing Syndrome In An HIV-infected patient secondary to concomitant therapy with genvoya and epidural triamcinolone. *AACE Clin Case Rep*. 2020;6(5):e217-e220.
7. Alidoost M, Conte G, Agarwal K, Carson M, Lann D, Marchesani D. Iatrogenic Cushing's Syndrome Following Intra-Articular Triamcinolone Injection in an HIV-infected patient on cobicistat presenting as a pulmonary embolism: Case Report and Literature Review. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:229-235.
8. Kant R, Cromer M, Chandra R, Munir K, Verma V. Avascular necrosis of both hips from iatrogenic Cushing's Syndrome due to coadministration of fluticasone and ritonavir in an HIV-infected patient. *Cureus*. 2020;12(8):e9644.

Traquelectomía radical vaginal con biopsia de ganglio centinela, por laparoscopia. Presentación de un caso y descripción de la técnica quirúrgica

Vaginal radical trachelectomy with sentinel node biopsy, by laparoscopy.
Case presentation and description of the surgical technique

Franco J Calderaro Di Ruggiero¹, Marko A Rezic Skiljo², Elizabeth Belandria³, Viviana García⁴, Johatson Freytez^{4*}

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en las mujeres a nivel mundial. En Venezuela ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad. La histerectomía radical es el tratamiento estándar para estas pacientes en etapa temprana; sin embargo, para las mujeres que desean preservar la fertilidad, la traquelectomía radical es una opción segura.

Objetivo: *Se presenta el caso de una paciente con cáncer de cuello uterino y deseos de preservar la fertilidad, a la cual se le realizó traquelectomía radical vaginal, con biopsia de ganglio centinela, por*

laparoscopia, siendo este el primer caso reportado en Venezuela.

Caso clínico: *Paciente de 31 años, con diagnóstico de carcinoma de cuello uterino, Estadio FIGO 2018: IBI (precoz), con deseos genésicos. Se propone para tratamiento preservador de fertilidad mediante: Traquelectomía radical vaginal, con biopsia de ganglio centinela, por laparoscopia. Técnica quirúrgica no convencional, y confección del neo cérvix, sin complicaciones, duración aproximada de 180 min. Evolución satisfactoria, con egreso a las 48 horas del posoperatorio. El resultado anatomopatológico per-operatorio y el definitivo, reportó un total de 7 ganglios linfáticos, todos negativos para malignidad. Lesión en cuello uterino con tamaño tumoral de 1,4*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.19>

ORCID: 0000-0002-7101-8481¹

ORCID: 0000-0001-9379-5313²

ORCID: 0000-0002-5147-7162³

ORCID: 0000-0003-4418-8327⁴

ORCID: 0000-0002-6643-3146^{4*}

Posgrado de Ginecología Oncológica (UCV), del Servicio de Ginecología Oncológica (GO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

Recibido: 15 de marzo 2021

Aceptado: 21 de marzo 2021

¹Doctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

²Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Coordinador Docente del Servicio de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

³Ginecólogo Oncólogo, Adjunto del Servicio de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

⁴Residente III del Posgrado de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario - IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairer, Piso 4, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Teléfono: 04142620056.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

x 0,7 x 0,3 cm. Histología: Carcinoma de células escamosas no queratinizante, infiltrante, la lesión distaba del margen proximal (endocervical) 1,5 cm, los parametrios y margen vaginal, libres de neoplasia. Se realizó estudio inmunohistoquímico mediante citoqueratinas AE1/AE3 en los ganglios centinela, evidenciando inmunorreacción positiva focal en 1 de 3 ganglios linfáticos, por lo que se modificó el Estadio según FIGO 2018, a carcinoma de cuello uterino STIIC1p (avanzado), por lo que se abandonó la posibilidad de preservación de la fertilidad, y se envía a la misma, a tratamiento estándar quimio-radioconcurrente y braquiterapia.

Conclusión: La cirugía para preservar la fertilidad tipo traquelectomía radical vaginal, combinada con la biopsia por vía laparoscópica del ganglio linfático centinela, parece ser un procedimiento oncológico seguro, y debe ser complementado con ultra estadiaje.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, preservación de fertilidad, traquelectomía radical vaginal, ganglio centinela; ultraestadiaje.

SUMMARY

Cervical cancer is one of the most frequent types of cancer in women worldwide. In Venezuela it ranks second in incidence and mortality. Radical hysterectomy is the standard treatment for these early-stage patients; however, for women who want to preserve fertility, radical trachelectomy is a safe option.

Objective: *The case of a patient with cervical cancer and wishes to preserve fertility is presented, who underwent radical vaginal trachelectomy, with sentinel node biopsy, by laparoscopy, this being the first case reported in Venezuela.*

Clinical case: *31-year-old patient with a diagnosis of cervical carcinoma, FIGO 2018 Stage: IB1 (early), with genetic desires. It is proposed for fertility-preserving treatment through: Vaginal Radical Trachelectomy, with sentinel node biopsy, by laparoscopy. Unconventional surgical technique, and confection of the neo cervix, without complications, approximately 180 min. Satisfactory evolution, with discharge 48 hours after surgery.*

The perioperative and definitive pathological results reported a total of 7 lymph nodes, all negative for malignancy. Lesion in the cervix with a tumor size of 1.4 x 0.7 x 0.3 cm. Histology: Non-keratinizing squamous cell carcinoma, infiltrating, the lesion was distant from the proximal (endocervical) margin 1.5 cm, the parametria and vaginal margin, free of neoplasia. An immunohistochemical study was carried out using cytokeratins AE1 / AE3 in the sentinel nodes, showing focal positive immunoreaction in 1 of 3 lymph nodes, for which the Stage was modified according to FIGO

2018, to cervical carcinoma STIIC1p (advanced), for which the possibility of fertility preservation, and she is sent to standard Chemo-Radioconcurrent treatment and Brachytherapy.

Conclusion: *Surgery to preserve fertility type Vaginal Radical Trachelectomy, combined with laparoscopic biopsy of the sentinel lymph node, appears to be a safe oncological procedure, and should be complemented with ultrastaging.*

Keywords: *Cervical cancer, fertility preservation, radical vaginal trachelectomy, sentinel node, ultrastage.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino se considera la cuarta causa de cáncer en la mujer a nivel mundial, con un estimado de 570 000 nuevos casos en 2018. Todos los países se ven afectados, aunque la mayor incidencia es en los países de ingresos bajos y medios (1). Se estima que más del 40 % de las pacientes son diagnosticadas en etapa temprana, generalmente son pacientes jóvenes menores de 45 años, que deseen preservar su fertilidad y pueden ser candidatas a una cirugía preservadora de fertilidad (2). El tratamiento estándar en etapa inicial, se considera la histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral. Por su parte, la conización y la traquelectomía, son opciones terapéuticas para preservación de la función reproductiva en pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio temprano (3). La traquelectomía radical, implica la extirpación del cuello uterino, el parametrio y margen vaginal, dejando intactos el resto del cuerpo y el fondo del útero, las trompas de Falopio y los ovarios (4).

El primer reporte de abordaje vaginal para traquelectomía radical, fue realizado por Dargent y col., en 1994, con linfadenectomía pélvica laparoscópica, para tratar el cáncer de cuello uterino preservando fertilidad, en aquellas pacientes que se cumplan criterios ya establecidos para este objetivo (5). La traquelectomía radical vaginal ha demostrado ser un procedimiento factible y seguro de llevar a cabo, donde se han reportado tasas de resultados obstétricos favorables (6).

Por otro lado, la linfadenectomía pélvica, se ha realizado tradicionalmente por vía laparoscópica. Varias pautas han propuesto recientemente la

biopsia del ganglio linfático centinela como una opción a la linfadenectomía pélvica sistemática, con el objetivo de reducir morbilidad, al obtener información del pronóstico sobre el estado de los ganglios linfáticos (7).

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, nuligesta, quien acude al Servicio de Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, con biopsia de cuello uterino que reporta Carcinoma de células escamosas, grandes, no queratinizante. Al examen colposcópico (Figura 1) se evidencia zona de transformación tipo I con lesión en radiales (11 a 2), con epitelio blanco al acético denso sobre elevado, signo de la cresta y vasos atípicos. Se realiza tacto vaginal y rectal evidenciando en el cuello uterino lesión indurada en labio anterior de aproximadamente 1 cm. Esfínter anal tónico, mucosa rectal indemne, parametrios laxos. Se indica estudio de imagen: resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis con gadolinio, el cual muestra en T2 corte sagital, área hipo intensa en labio anterior del cérvix de aproximadamente 1,5 cm y en corte axial, no se evidencia compromiso parametrial. Se concluye como Carcinoma de Cuello Uterino, Estadio FIGO 2018: IB1 (precoz), y se plantea tratamiento quirúrgico mediante histerectomía radical tipo C1. Sin embargo, en vista de deseo genésico de la paciente, se propone tratamiento preservador de fertilidad mediante: Traquelectomía Radical Vaginal con biopsia de ganglio centinela, por vía laparoscópica. Se informa a la paciente sobre dicho procedimiento, y se elabora el consentimiento informado, el cual es firmado.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

TIEMPO ABDOMINAL (LAPAROSCÓPICO)

Paciente en posición ginecológica (Figura 2), donde se realiza abordaje laparoscópico por técnica convencional, con inspección de la cavidad, donde se evidencia: útero de aspecto central, ovarios de características normales. Se realiza apertura del ligamento ancho para mapeo y evaluación ganglionar.



Figura 1. Lesión en cuello uterino.

Simultáneamente se procedió a la colocación de espéculo vaginal e instilación de 4 mL de azul patente intracervical para biopsia del ganglio centinela, con 1 mL superficial y 1 mL profundo en radiales 3 y 9.



Figura 2. 2.1 Izquierda - Paciente en posición ginecológica. 2.2 Derecha - Torre de laparoscopia.

Posteriormente se procedió a la identificación de los ganglios centinela, (Figura 3) ubicando uno a cada lado en región interilíaca, realizándose resección de los ganglios centinela y ganglios circundantes, siendo enviados a biopsia peroperatoria, reportados como negativos para malignidad. Se realiza la disección vesicouterina, descenso vesical y apertura del espacio paravesical.

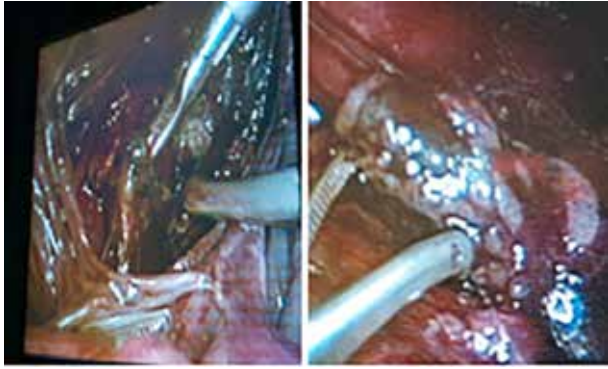


Figura 3. 3.1- Izquierda – Ganglio centinela interilíaca izquierda. 3.2. Derecha – Ganglio centinela interilíaca derecha.

Tiempo Vaginal. Se procede a realizar traquelectomía radical vaginal.

Se delimita la porción de vagina a reseñar, se pinza y tracciona el cuello uterino con Pozzi, se expone la mucosa vaginal, realizando hidrodisección anterior y posterior, hasta 2,5 cm de esta (Figura 4). Posteriormente, se desarrollan los tiempos anterior, posterior y lateral. El tiempo posterior, se desarrolla abriendo el fondo de saco posterior, disecando el espacio pararectal, los ligamentos uterosacos se disecan y se dividen. Al liberar las inserciones posteriores, hay un mayor descenso uterino facilitando el tiempo anterior, el cual se desarrolla abriendo el espacio vesicouterino, seguido de los espacios paravesicales.

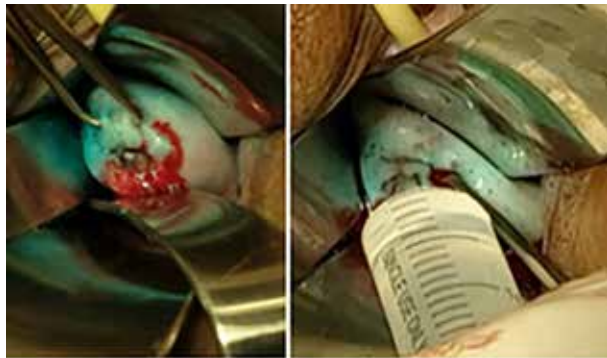


Figura 4. 4.1. Izquierda Pinzamiento del cérvix. 4.2. Derecha – Hidrodisección.

En este momento se exponen los uréteres, y se procede a la disección de los pilares de la vejiga. Posteriormente, se desarrollan los tiempos laterales derecho e izquierdo, con exéresis de los parametrios (Figura 5), además, pinzamiento y sección de las ramas descendentes de las arterias uterinas.

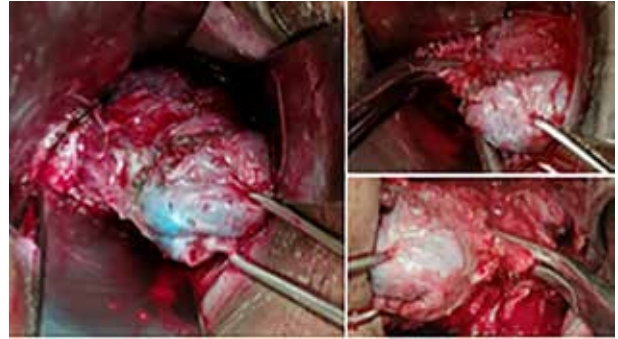


Figura 5. 5.1. Izquierda - Resección de pilares de la vejiga. 5.2. Superior derecha – Resección parametrial derecha. 5.3. Inferior derecha – Resección parametrial izquierda.

Al completar el desarrollo de los tiempos: (posterior, anterior y laterales), se procede a la sección del cuello uterino a 1 cm del orificio cervical interno (Figura 6).

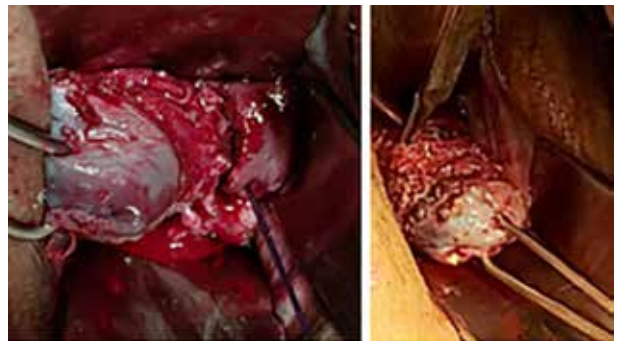


Figura 6. 6.1. Izquierda -Sección de la rama descendente de la arteria uterina. 6.2. Derecha – Sección del cérvix.

Posteriormente se realiza la confección del neo cérvix (Figura 7), aproximando los bordes de la mucosa vaginal al cérvix remanente mediante puntos separados.

En nuestro procedimiento no se realizó cerclaje uterino, y se colocó una sonda Foley No. 8, intrauterina, anclada con 2 mL de solución salina, para evitar la estenosis cervical.

Procedimiento completado sin complicaciones, duración aproximada (180 min), con una evolución satisfactoria, egresando la paciente a las 48 horas del posoperatorio.

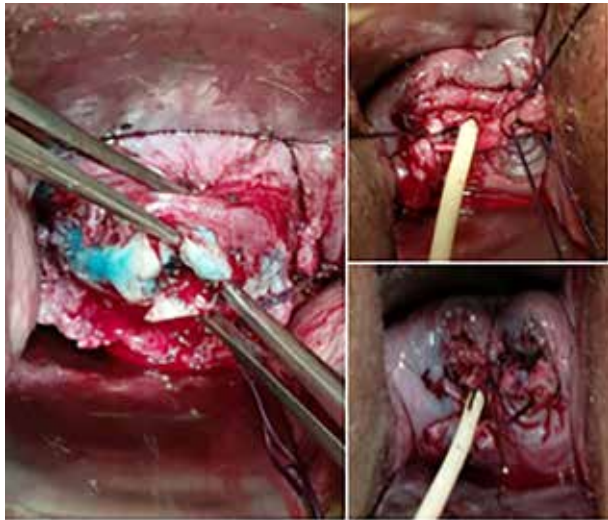


Figura 7. Confección de neocérvix.

EL RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO DEFINITIVO

Se reportó la lesión tumoral en la pieza operatoria de (1,4 x 0,7 x 0,3 cm), con histología de: carcinoma de células escamosas no queratinizante, infiltrante. La lesión dista del margen proximal (endocervical) 1,5 cm. Parametrios y vagina libres de neoplasia, y un total de 7 ganglios linfáticos, todos negativos para malignidad

INMUNOHISTOQUÍMICA

Se realiza estudio de inmunohistoquímica mediante citoqueratinas AE1/AE3 en los ganglios centinela, evidenciando inmunorreacción positiva focal en 1 de 3 ganglios linfáticos interilíacos izquierdos examinados.

En vista de este resultado, se modifica el estadio según FIGO 2018, a Carcinoma de cuello uterino ST IIIC1p (avanzado), por lo que se explica a la paciente el impacto de este resultado en el diagnóstico y pronóstico y se refiere a tratamiento estándar con quimioterapia concurrente con radioterapia, y posterior braquiterapia.

DISCUSIÓN

El tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino precoz es la histerectomía radical total y linfadenectomía pélvica, siendo un tratamiento efectivo en estas lesiones, pero que conlleva a la infertilidad de las pacientes. Aproximadamente el 48 % de las mujeres con cáncer de cuello uterino en estadio inicial, cumplen con los criterios clínicos descritos para optar por un tratamiento preservador de fertilidad (8).

La traquelectomía, puede realizarse mediante un abordaje abdominal o vaginal, y esto dependerá de la experiencia y preferencia del cirujano y/o de la institución donde se realice. El abordaje vaginal para la extirpación del cuello uterino fue descrito en 1948 por Novak, y posteriormente en 1956 por Aburel, mediante un abordaje abdominal; sin embargo, las técnicas descritas no tuvieron éxito para la época (9). La traquelectomía radical vaginal combinando abordaje laparoscópico (para la realización de la linfadenectomía pélvica) fue presentada por Dargent y col., en 1994 y propuesta como un tratamiento preservador de fertilidad que no incrementa la tasa de recurrencias; sin embargo, con un riesgo relativo de infertilidad o de comprometer el resultado obstétrico posterior al tratamiento (10).

En América latina, específicamente en Colombia y Argentina, se han reportado casos de este procedimiento; no obstante, después de haber realizado una revisión exhaustiva de la bibliografía nacional, no se encontraron publicaciones en nuestro país, que sugieran

este tipo de modalidad terapéutica, en pacientes jóvenes, con cáncer de cuello uterino precoz, donde se desee preservar la fertilidad, a pesar de que esta patología, es el segundo tipo de cáncer más frecuente en incidencia y mortalidad, en las mujeres en Venezuela (11), y generalmente afecta a pacientes en edad reproductiva, lo que se transforma en una necesidad, el ofrecer tratamientos conservadores de fertilidad.

Esta técnica quirúrgica realizada en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, es la primera realizada en la Institución, y la primera descrita y publicada en nuestro país, por los diferentes procedimientos que se hicieron, tanto en el preoperatorio, donde se incluyeron distintas evaluaciones para determinar la factibilidad de la técnica a realizar, con la finalidad de preservar la fertilidad, sin comprometer la radicalidad, ni la seguridad de la paciente, al igual que el consentimiento informado, que fue aceptado y firmado por la misma. Igualmente en el intraoperatorio, ya que no lo hicimos con la técnica convencional descrita en la literatura, debido a que incluimos ciertas modificaciones, descritas en las imágenes anteriores, para abordar, extirpar y tener un espécimen quirúrgico adecuado para evaluación, así como la no utilización del cerclaje del cuello residual, y la confección del neo cérvix, así como la colocación de la sonda de Foley intracavitaria, para evitar la estenosis cervical; y en el posoperatorio, ya que no nos conformamos con la información emitida por el patólogo en el estudio per-operatorio, y en el definitivo, que siempre reportó, que los ganglios centinelas extirpados, eran negativos para malignidad, sino que se decidió solicitar estudio inmunohistoquímico, para la ultra estadificación de los ganglios centinelas, lo cual cambio en forma radical el estadio de IB1 a IIIC1p, según clasificación FIGO, y la conducta en esta paciente, abandonándose la posibilidad del manejo preservador de la fertilidad, y enviándose a tratamiento estándar, Químio-Radioconcurrente y Braquiterapia.

En los estadios IA2 a IB1, el compromiso ganglionar se incrementa de un 5 % – 7 % y hasta un 16 %, por lo que la evaluación de los ganglios linfáticos debe formar parte del tratamiento en estos casos (12). La linfadenectomía pélvica

constituye el tratamiento estándar del cáncer de cuello uterino precoz, siendo el ganglio centinela una técnica que ha demostrado ser factible, con una elevada sensibilidad para la detección de metástasis ganglionar en pacientes con cáncer de cuello uterino precoz (< 4 cm) (13). La identificación de los ganglios centinela, permite una evaluación patológica extensa mediante la ultra estadificación, y posterior clasificación en macro metástasis, micro metástasis o células tumorales aisladas. La implicación de la detección de enfermedad de bajo volumen (micro metástasis y células tumorales aisladas) en el pronóstico y manejo, ha sido motivo de debate; sin embargo, el diagnóstico de micro metástasis varía de 4 % a 15 % y se asocia con una disminución significativa de la supervivencia global, equivalente a las pacientes con macro metástasis (14). La ultra estadificación constituye un método más costoso comparado con la evaluación histopatológica rutinaria de los ganglios, pero que nos permite la detección de un subgrupo de hasta 10 % de pacientes con micro metástasis, que se relacionan con supervivencia libre de enfermedad de 69 %, por lo que la evidencia actual sugiere que el tratamiento sea similar al de las pacientes con el diagnóstico de macro metástasis (15).

CONCLUSIÓN

La cirugía para preservar la fertilidad, utilizando la técnica de la traquelectomía radical vaginal, combinada con la biopsia laparoscópica del ganglio linfático centinela, parece ser un procedimiento oncológico seguro en pacientes seleccionadas con cáncer de cuello uterino en estadio temprano.

Se destaca la importancia del ultra estadiaje del ganglio centinela, ya que impacta en la conducta y pronóstico de las pacientes.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018: cervical cancer. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23->

- Cervix-uteri-fact-sheet.pdf, accessed 2 October 2020).
2. Floyd JL, Campbell S, Rauh-Hain JA, Woodard T. Fertility preservation in women with early-stage gynecologic cancer: Optimizing oncologic and reproductive outcomes. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;001328.
 3. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: A systematic review. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):e240-e253.
 4. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17:64-84.
 5. Dargent D, Brun JL, Roy M, Mathevet P, Remy I. La trachectomie elargie (TE), une alternative a l'hysterectomie radical dans le traitement des cancers infiltrants developpes sur la face externe du col uterin. *J Obstet Gynecol*. 1994;2:285-292.
 6. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer: A systematic review. *Fert Steril*. 2020;113(4):685-703.
 7. Gil-Ibanez B, Glickman A, Del Pino M, Boada D, Fuste P, Diaz-Feijoo B, et al. Vaginal fertility-sparing surgery, and laparoscopic sentinel lymph node detection in early cervical cancer. Retrospective study with 15 years of follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;251:23-27.
 8. Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Chi DS, Brown CL, Poynor EA, Barakat RR. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: How many patients may be eligible? *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):534-538.
 9. Shepherd JH. Challenging dogma: Radical conservation surgery for early-stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(3):181-187.
 10. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy. *Cancer*. 2000;88:1877-1882.
 11. Anuario de Mortalidad 2011. Ministerio para el Popular de la Salud. Caracas, Venezuela. Enero 2014. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.
 12. Somigliana E, Mangili G, Martinelli F, Noli S, Filippi F, Bergamini A, et al. Fertility preservation in women with cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;154:103092.
 13. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1686-1691.
 14. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):496-501.
 15. Kocian R, Slama J, Fischerova D, Burgetova A, Dusek L, Dunder P, et al. Micrometastases in Sentinel Lymph Nodes Represent a Significant Negative Prognostic Factor in Early-Stage Cervical Cancer: A Single-Institutional Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1438.

Consideraciones acerca de las vacunas de la COVID-19 en las embarazadas y madres lactantes

Considerations about COVID-19 vaccines in pregnant and nursing mothers

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal¹

RESUMEN

Actualmente se disponen de vacunas con eficacia y seguridad comprobada en el binomio madre-hijo como la anti-influenza, antidiftérica, antitetánica y anti pertussis acelular. El método más efectivo en el control de las epidemias y pandemias es la vacunación, especialmente en grupos prioritarios a tener enfermedad grave como las embarazadas. Actualmente se disponen de candidatas a vacunas de la COVID-19 con diferentes plataformas: ARNm, vectores de adenovirus no replicativos, DNA, virus entero inactivado y subunidades proteicas, entre otras. La Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros de Control de Enfermedades (CDC), el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología de

Estados Unidos y la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, se han pronunciado sobre el tema y coinciden en que las gestantes y mujeres lactantes deben ser incluidas en el grupo prioritario en los planes de inmunización de los países, con las vacunas COVID-19 aprobadas en ese grupo poblacional.

Palabras clave: Embarazadas, vacunas, COVID-19.

SUMMARY

Currently, there are vaccines with proven efficacy and safety in the mother-child binomial, such as the anti-influenza, anti-diphtheria, anti-tetanus, and acellular anti-pertussis vaccines. The most effective method in the control of epidemics and pandemics is vaccination, especially in priority groups that could have serious and complicated manifestations of the disease such as pregnant women. Currently, there are candidates for COVID-19 vaccines with different platforms: mRNA, non-replicative adenovirus vectors, DNA, inactivated whole virus, and protein subunits, among others. The Health Organization (WHO), the Centers for Disease Control (CDC), the American College of Obstetrics and Gynecology of the United States, and the National Academy of Medicine of Venezuela have pronounced on the subject and agree that pregnant and lactating women should be included in the priority group in the immunization plans of the countries, with the COVID-19 vaccines approved in that population group.

Keywords: Pregnant, COVID-19, vaccines.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.20>

ORCID: 0000-0002-6332-3654.

¹Especialista en Infectología y en Gerencia de Servicios de Salud. Docente del post grado de Infectología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela (Jubilada). Coordinadora del chat RED COVID-19 y gestación. Fundadora y excoordinadora del curso de ampliación de la Universidad Central de Venezuela: “infecciones en las embarazadas”.

Correo de correspondencia: infeccionyembarazo@gmail.com

Recibido: 21 de agosto de 2020

Aceptado: 11 de noviembre de 2020

INTRODUCCIÓN

Las embarazadas constituyen un grupo vulnerable a las epidemias, pandemias y enfermedades infecciosas en general. En las últimas décadas hemos sido testigos de emergencias y reemergencias de agentes infecciosos que han tenido un impacto variable en las gestantes. La pandemia de influenza AH1N1 pdm09, las epidemias de coronavirus SARS y MERS, chikungunya y zika y las enfermedades endémicas como el dengue y la malaria son algunos ejemplos (1-5).

Un nuevo agente hizo su aparición en el concierto de las enfermedades infecciosas, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19 y responsable de la primera pandemia por un virus de esta familia. Hasta el 7 de marzo de 2021, la OMS ha reportado 11 613 492 casos confirmados y 2 581 976 fallecidos (6). Los grupos más vulnerables a presentar enfermedad grave y complicaciones son los mayores de 60 años, personas con enfermedad coexistente como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar, obesidad, enfermedad renal, neoplasias y las embarazadas, entre otros (7,8).

COVID-19 en las embarazadas

Se desconoce el verdadero impacto de la COVID-19 en las embarazadas, se prevé que el impacto pudiera ser mayor en los países de recursos limitados y en crisis humanitaria (9). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) (10), nos muestra la incidencia, número de fallecidas y letalidad de las gestantes con la COVID-19 en algunos países de las Américas, incluyendo Venezuela. Desde la notificación de los primeros casos de COVID-19 (20 de enero de 2020) en las Américas hasta el 8 de febrero de 2021, fueron notificadas 156 988 embarazadas positivas a SARS-CoV-2, incluyendo 940 defunciones (1 %) en 19 países para los cuales se dispone de información, cifra que representa un incremento de 17 972 casos nuevos y 138 nuevas defunciones en relación con el 15 de enero de 2021. El país que presenta mayor número de embarazadas seropositivas al SARS-CoV-2 es

Estados Unidos con 64 075 casos, 74 fallecidas y una letalidad de 0,12 %. Los países que presentan mayor letalidad por la enfermedad en gestantes son: Bahamas, Haití, República Dominicana, Brasil y El Salvador (10). Venezuela ha reportado 364 casos, con 7 fallecidas y una letalidad de 1,92 % (Cuadro 1).

En la actual pandemia por la COVID-19 el impacto de la enfermedad sobre las gestantes no parece ser diferente al observado en pandemias anteriores por otros agentes infecciosos (11). Los primeros informes no evidenciaron mayores complicaciones de la COVID-19 en este grupo poblacional (12). No obstante, estudios más recientes nos informan que la enfermedad en estas pacientes está asociada a mayor ingreso a las UCI, ventilación mecánica, mayor tasa de partos prematuros y muerte materna (13,14). Los primeros estudios publicados de embarazadas con la COVID-19 incluían pocos casos, sin embargo, cada vez más los reportes nos informan de mayor número de embarazadas con la enfermedad. Un metaanálisis de 28 estudios, realizado en 11 432 embarazadas y mujeres recién embarazadas evaluadas o admitidas en el hospital por cualquier motivo, sospechosas o confirmadas con la COVID-19. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: fiebre (40 %) y tos (39 %), comparado con no embarazadas en edad reproductiva, las embarazadas y recientemente embarazadas infectadas con la COVID-19 eran menos propensas a informar síntomas de fiebre y mialgia, pero tenían más probabilidad de ameritar ingreso en una unidad de cuidados intensivos y ventilación invasiva (13).

Otro estudio importante fue el realizado por el CDC de Estados Unidos, entre el 22 de enero de 2020 y el 3 de octubre de ese mismo año, esa institución recibió informes a través de la vigilancia nacional de casos COVID-19 o del “Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades Notificables” de 1 300 938 mujeres de 15 a 44 años, con resultados de laboratorio indicativos de infección aguda por SARS-CoV-2. Los datos sobre el estado del embarazo estuvieron disponibles para 461 825 (35,5 %) mujeres con infección confirmada por laboratorio, 409 462 (88,7 %) eran sintomáticas. Entre las mujeres sintomáticas, se informó que 23 434 (5,7 %) estaban embarazadas, el cociente de riesgo ajustado en las embarazadas (frente a

VACUNAS DE LA COVID-19 EN EMBARAZADAS Y MADRES LACTANTES

Cuadro 1

Número acumulado de embarazadas positivas a SARS-CoV-2, número acumulado defunciones y tasa de letalidad, por país. Región de las Américas, enero de 2020 al 8 de febrero * de 2021

País	Nro embarazadas Posit. SARS-CoV-2	Fallecidas	Letalidad (%)
Argentina	8 698	45	0,52
Bahamas	16	1	6,25
Bolivia	1 946	31	1,59
Belice **	103	2	1,94
Brasil	5 381	289	5,37
Chile	7 322	1	0,01
Colombia	7 695	58	0,75
Costa Rica	393	3	0,76
Cuba	230	0	0,00
Ecuador	1 738	25	1,44
El Salvador	269	9	3,35
Estados Unidos de América	64 075	74	0,12
Guatemala	1 834	22	1,20
Haití **	7 6	4	5,26
México &	13 059	266	2,04
Panamá &	1 289	7	0,54
Paraguay	692	1	0,14
Perú &	41 403	76	0,18
República Dominicana	323	19	5,88
Uruguay **	82	0,00	0,00
Venezuela	364	7	1,92
Total	156 988	940	0,60

Fuente (10).

** Sin actualización desde la publicación de la Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus COVID-19, publicada por la OPS/OMS el 15 de enero de 2021.

&: corresponde a embarazadas y puérperas.

las de edad similar y no embarazadas) fue de 3,0 para ingreso en la UCI, 2,9 para ventilación mecánica y 1,7 para muerte (14).

La transmisión vertical del SARS-CoV-2, según revisión sistemática en 38 cohortes de madres con la COVID-19, ha sido estimada en 3,2 % (15), aunque se desconocen los mecanismos implicados en la misma. El virus ha sido detectado por RT-PCR en placenta, faringe, cordón umbilical, heces y por serología (IgM) en sangre del recién nacido (RN), documentándose la transmisión vertical en muy pocos casos (15). Se estima que la mayoría de los recién nacidos se infectan a través de contacto con las secreciones maternas, presentando el neonato eventualmente una enfermedad grave (16), la mayoría presentan una enfermedad leve.

Vacunas en las embarazadas

La prevención de enfermedades en las embarazadas mediante la vacunación es ampliamente conocida. Actualmente se disponen de vacunas con eficacia y seguridad comprobada en el binomio madre-hijo como las de virus inactivado (influenza), las de toxoide inactivado con formol (antidiftérica y antitetánica) y la anti pertussis acelular (toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, protefina de superficies, pectina y fimbria 2 y 3) (17).

Las vacunas contra el tétanos, la tos ferina y la influenza estacional se han utilizado para la inmunización de rutina en mujeres embarazadas en países de ingresos altos y en menor proporción en países de ingresos bajos y medianos durante

muchos años, se ha determinado que son seguras y efectivas en prevenir infecciones en la madre y el recién nacido (18-20). A pesar de esto, su aceptación ha sido variable, alcanzando en algunos países coberturas por debajo de los establecido por la OMS (21). Por ejemplo, la inmunización contra la influenza en embarazadas no se ha incorporado a los programas de inmunización en muchos países de ingresos bajos y medianos. Las preocupaciones sobre la inmunización de las embarazadas incluyen la seguridad de la vacuna para la madre y el feto, la eficacia de la vacuna en la prevención de enfermedades, datos limitados sobre la carga general de enfermedad en embarazadas y sus bebés, y la falta de preocupación por la enfermedad por parte del proveedor de atención médica y la madre (22).

Vacunar a las embarazadas, tiene doble beneficio, por un lado, protegen a la mujer de enfermedades infecciosas que tienen resultados más graves en el embarazo y por otro, protegen a los recién nacidos, mediante la transferencia placentaria de anticuerpos IgG específicos contra enfermedades de particular importancia en el recién nacido, como por ejemplo el tétanos neonatal (23). Un beneficio adicional para el neonato es la transferencia de inmunoglobulina A mediante la lactancia materna. La protección del RN por los anticuerpos maternos dura aproximadamente tres a cuatro meses, de modo que estarían protegidos de enfermedades graves hasta que ellos desarrollen sus propios anticuerpos ya sea por la vacunación (24,25) o por sufrir la enfermedad.

Hay vacunas que solo se indican en las embarazadas, en presencia de brotes y epidemias destinadas a la prevención de enfermedades en determinadas zonas o en casos de enfermedad grave con una alta letalidad como: cólera, meningitis, rabia, hepatitis E y la enfermedad por virus Ébola, entre otras (26).

La enfermedad por virus del Ébola es grave en las embarazadas, su tasa de letalidad puede llegar a más de 90 %, las tasas de pérdida fetal son casi del 100 % con o sin muerte materna (27). Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado, abierto, fase 3, para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de un régimen de vacuna contra el ébola con 2 dosis de adenovirus Ad26.ZEBOV seguido de una

dosis de la vacuna MVA-BN-Filo recombinante (Vaccinia Ankara Bavarian Nordic modificado para producir 4 proteínas del ébolavirus de Zaire y otros tres virus del mismo grupo), en embarazadas sanas, el estudio se inició en octubre de 2020 y tiene previsto terminar el febrero de 2023 (28). Ambas vacunas han sido autorizadas por La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), dicha agencia considera que los beneficios de la vacuna podrían ser de gran importancia para ayudar a controlar un brote y prevenir la muerte (29,30).

Es de resaltar que existen vacunas contraindicadas en las embarazadas como las de virus vivos atenuados, las cuales pueden tener un efecto adverso potencial en el feto, ejemplo de estas son: la vacuna del sarampión, rubeola, varicela, herpes zoster y fiebre amarilla (26). La excepción, la constituye la vacuna contra la fiebre amarilla (anti amarílica), la cual se indica en la embarazada solo si el beneficio sobrepasa el riesgo, por ejemplo, en una embarazada que deba viajar a una zona endémica de fiebre amarilla o con brote epidémico y no esté vacunada contra la enfermedad (31,32).

Son muchas las barreras que impiden que las embarazadas sean vacunadas, algunas se mencionan a continuación: falta de conocimiento y educación, conceptos erróneos sobre el riesgo de la enfermedad, preocupaciones sobre la necesidad de vacunación durante el embarazo y la seguridad y eficacia de la vacuna, falta de formación en los aspectos técnicos y comunicativos, la vacunación no forma parte de la práctica habitual del profesional de salud, conceptos erróneos sobre la preferencia de sus pacientes por la vacunación durante el embarazo, falta de (tiempo, personal, vacunas, jeringas, agujas, equipo de cadena de frío), mayor carga de trabajo, reembolso inadecuado, preocupación por la responsabilidad, pautas o recomendaciones inconsistentes, incapacidad para rastrear el estado de vacunación de las embarazadas (33).

Nuevas vacunas en las embarazadas

La indicación de una nueva vacuna genera consideraciones éticas en cuanto a su seguridad en la gestante y en el feto, especialmente porque, usualmente, no son incluidas en los ensayos

clínicos y adicionalmente, la mayoría de las veces se desconocen los efectos potenciales en la embarazada, el feto y el recién nacido (34). Hay una serie de factores que deben ser tomados

en cuenta cuando se introduce una nueva vacuna en las embarazadas, los mismos se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Factores a tener en cuenta en la introducción de nuevas vacunas

Carga de enfermedad/ Epidemiología
Seguridad de la vacuna
Eficacia /Calidad/ Rentabilidad
Impacto previsto del programa de inmunización
Riesgo frente al beneficio de las vacunas para cada población objetivo
Viabilidad y programación (cómo encajaría la vacuna en el calendario nacional de inmunización)
Comparación del impacto de la vacuna con otras intervenciones
Previsión de demanda de la vacuna/ Suministro regular y oportuno de vacunas para cubrir la demanda prevista
Visibilidad de la enfermedad en la sociedad y cómo se compara con otros problemas de salud pública
Costos de implementación de la nueva vacuna para embarazadas
El desempeño actual del programa de inmunización (para identificar áreas que necesitan fortalecerse)
Infraestructura adecuada para monitorear la carga de morbilidad y la seguridad de las vacunas (eventos adversos maternos, fetales e infantiles)
Consideraciones normativas y éticas

(22)

Actualmente se cuentan con nuevas vacunas en embarazadas, en fase de precalificación por la OMS, como el virus sincitial respiratorio (VSR), el estreptococo del grupo B (GBS) y la vacuna anti-tosferina monovalente (35-37).

Para el dengue se dispone de una vacuna tetravalente de virus vivo atenuado que consta de quimeras compuestas por genes de pre membrana estructural (prM) y de envoltura de los cuatro tipos de dengue combinados con los genes no estructurales de la cepa vacunal 17D de la fiebre amarilla (chimeric yellow fever dengue – CYD), ha sido aprobada en 20 países endémicos, pero la implementación se ha limitado a la salud pública en dos países, Brasil y Filipinas (38). La baja aceptación de esta vacuna se ha visto impulsada por las preocupaciones sobre el mayor riesgo de dengue grave en personas vacunadas seronegativas al dengue y

la asequibilidad de la vacuna (39). Esta vacuna es de virus vivo atenuado y está contraindicada en las embarazadas; actualmente se llevan a cabo investigaciones con diferentes plataformas en el desarrollo de vacunas contra el dengue (40), es deseable que algunas de estas se puedan usar en este grupo específico, lo cual redundaría en beneficio para las gestantes y sus recién nacidos.

El virus zika ha sido motivo de investigaciones en el desarrollo de una vacuna (41) para prevenir la enfermedad en las embarazadas y evitar los efectos devastadores del virus en el feto y el recién nacido como es el síndrome de zika congénito. Igualmente hay adelantos importantes de la vacuna contra la malaria y el VIH, enfermedades que causan importante morbimortalidad materno infantil (42,43). El paradigma de no incluir a las embarazadas en los ensayos clínicos de las nuevas vacunas está cambiando, como ejemplo,

podemos nombrar el ensayo de la vacuna para la prevención de la enfermedad por el virus del Ébola, el mismo se encuentra en curso y tiene previsto incluir a 2 000 embarazadas (28).

En relación con las vacunas de la COVID-19 en las gestantes los expertos coinciden en la necesidad de incluirlas en los esfuerzos de desarrollo de vacunas. Para permitir su inclusión en los ensayos, es necesario considerar la carga de la enfermedad a corto, mediano y largo plazo para esa población específica, el deseo de las gestantes de ser vacunadas contra la COVID-19 y de participar en los ensayos y, finalmente, disponer de la información sobre las vacunas candidatas de uso potencial en las embarazadas, las cuales deben ser el centro de los primeros ensayos clínicos (44). Las empresas farmacéuticas, han entendido el enorme vacío en la información sobre las vacunas de la COVID-19 en las gestantes, por ello, muy pronto se iniciarán los ensayos de algunas de las vacunas permitidas en este grupo. Esperamos que los resultados allanen el camino para su inclusión sistemática en los ensayos e investigación de las nuevas vacunas, tanto de agentes infecciosos emergentes, re emergentes, como de otros ya conocidos que pueden afectar a la madre y al feto.

Las investigaciones en el campo de las vacunas se están desarrollando de forma acelerada, para muchas enfermedades y con diferentes plataformas, incluyendo las nano vacunas para la prevención de enfermedades infecciosas, cáncer y enfermedades auto inmunes (45).

Vacunas de COVID-19 en el embarazo y durante la lactancia

La inmunización es una de las medidas más importantes en la prevención de enfermedades infecciosas, incluyendo las pandemias. La recomendación de las nuevas vacunas de la COVID-19 en las gestantes, ha sido motivo de debates éticos por las instituciones y expertos que se encargan de su cuidado (22).

Por las consideraciones revisadas anteriormente y por el impacto negativo de la COVID-19 en las gestantes, este grupo poblacional es considerado dentro de los grupos vulnerables y deberían estar incluidas en los grupos prioritarios en la prevención de la enfermedad mediante la

vacunación. En las gestantes además de las enfermedades coexistentes o de base, se incluyen las embarazadas mayor de 35 años y multiparidad.

A la par de la aparición de la pandemia COVID-19, también se iniciaron los estudios científicos para el desarrollo de candidatos de vacunas contra el nuevo agente infeccioso causante de la misma, el SARS-CoV-2. Actualmente se disponen de candidatos de vacunas con plataformas de ARNm que se venían investigando para otros coronavirus (SARS-CoV-2 y MERS-CoV-2) y otras plataformas más conocidas como las de vectores de adenovirus no replicativos, virus entero inactivado, partículas virales, ADN y virus vivos atenuados, entre otras (46,47).

Dentro de las vacunas de la COVID-19, se encuentran las de tecnologías de ARNm (Pfizer y Moderna) las cuales solo contienen fragmento de una parte del virus, las de vectores (AstraZeneca y la Sputnik V) de adenovirus no replicativos y las de virus entero inactivado (varios desarrolladores, incluyendo Sinovac, Sinopharm), estas vacunas no son de virus vivos, por tanto, no tendrían contraindicaciones para ser usadas en las embarazadas. Es de hacer notar que la vacuna de COVID-19 de virus entero inactivado no ha sido aprobada en embarazadas.

El colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda que las vacunas de ARNm de la COVID-19 no deben ser negadas a las embarazadas, señala además que las vacunas COVID-19 deben ofrecerse a las madres lactantes de forma similar a las personas que no están lactando. Las personas deben tener acceso a la información disponible sobre la seguridad y eficacia de la vacuna, incluida la información sobre los datos que no están disponibles. Una conversación entre la paciente y su equipo clínico puede ayudar a tomar decisiones sobre el uso de vacunas aprobadas para la prevención del COVID-19 en embarazadas. Las consideraciones importantes incluyen: el nivel de actividad del virus en la comunidad, la eficacia potencial de la vacuna el riesgo y la gravedad potencial de la enfermedad materna, incluidos los efectos de la enfermedad en el feto y el recién nacido, la seguridad de la vacuna para la embarazada y el feto (48).

Los CDC y la OMS, las considera especial-

mente en embarazadas pertenecientes a grupos de alto riesgo como trabajadoras de salud y /o en aquellas con enfermedades coexistentes o comorbilidades (49,50). El ministerio de Salud Nacional de la República de Argentina, aprobó la vacuna de la COVID-19 de la plataforma de adenovirus no replicativo (Sputnik V) a las embarazadas y madres en lactancia, después que esta fuera recomendada por la Comisión Nacional de Inmunizaciones en consenso con diversas Sociedades Científicas y expertos externos al Ministerio (51).

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela en un comunicado sobre el tema expresa que las gestantes deben ser incluidas en los grupos prioritarios a vacunar debido al impacto negativo de la COVID-19 en el embarazo (52). Es posible que a medida que la Academia y las diferentes Sociedades Científicas de los países se pronuncien sobre este tema las embarazadas sean incluidas en los planes de inmunización de la COVID-19, tal como sucedió recientemente en la Argentina (51).

La experiencia con el uso de las vacunas de la COVID-19 en embarazadas es limitada. La industria farmacéutica de las vacunas de ARNm y la de vectores de adenovirus no replicativos (AstraZeneca), señalan que la decisión de usar la vacuna en embarazadas debe tomarse en estrecha consulta con un profesional de la salud después de considerar los beneficios y riesgos (53-55). Los estudios preliminares de las vacunas con plataformas de ARNm en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal. Igualmente, los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (56).

En 57 embarazos (28 en el grupo control y 29 en el grupo vacunado) ocurridos incidentalmente durante los ensayos clínicos de las vacunas de ARNm (Pfizer/BioNTech y Moderna) y de vectores de adenovirus (Astra Zeneca) no se observó diferencias significativas en el número de embarazos, ni en el porcentaje de abortos, evidenciando que estas no previenen el embarazo, ni tienen efectos en las etapas tempranas de gestación (57). Estos resultados no pueden ser extrapolados, por ser una muestra muy pequeña.

En las mujeres que planifican un embarazo, como medida de precaución mientras no se disponga de más información, se recomienda esperar al menos 2 semanas tras la administración de la segunda dosis de la vacuna COVID-19.

Se desconoce cuántas embarazadas han recibido vacunas para prevenir la COVID-19, el Dr. Antony Fauci, director del “National Institute of Allergy and Infectious Diseases” (NIAID), de Estados Unidos, durante una sesión informativa en la Casa Blanca, informó que 20 000 embarazadas han recibido la vacuna sin presentar complicaciones (58).

En relación con las vacunas contra la COVID-19 durante la lactancia, el Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, realiza las siguientes recomendaciones y consideraciones de las vacunas de COVID-19 de ARNm en las gestantes (59):

1. Respecto a la vacunación de la madre frente a COVID-19 se considera que es segura para la propia mujer, para la lactancia, así como para el bebé por los siguientes motivos:
 - Las vacunas frente a COVID-19 basadas en el ARNm no contienen microorganismos vivos, no tienen capacidad infectiva.
 - Como en las demás vacunas, no se ha demostrado nunca la presencia de componentes vacunales activos en la leche materna (con la excepción de la vacuna de la fiebre amarilla).
 - La salud de la madre es, finalmente, determinante clave para la lactancia y la salud de sus hijos.
2. Tanto la lactancia como la vacunación deben responder a una decisión informada de la madre, que debe disponer de la mejor información posible procedente de sus sanitarios de referencia (médico de familia, enfermera de atención primaria, matrona y obstetra, servicios sociales y de apoyo a la lactancia materna). Se debe evaluar individualmente las ventajas y los inconvenientes de recibir la vacuna frente a COVID-19.
3. Se debe valorar iniciar con normalidad y no interrumpir la lactancia materna en mujeres que reciban las vacunas de ARNm, y no demorar la vacunación, si está indicada.

4. Las mujeres lactantes en general no están incluidas en grupos de mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19 y la oportunidad de vacunación estaría igualada a la población general. Se recomienda que las mujeres lactantes que sí tienen alto riesgo de exposición o alto riesgo de complicaciones reciban con mayor priorización la vacuna.

Las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría, aunque están destinadas a las vacunas de plataforma ARNm, también pueden aplicarse a otras vacunas de uso potencial en embarazadas que no contengan organismos vivos, como las vacunas de vectores de adenovirus, entre otras.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La recomendación y/o consideración de las vacunas contra la COVID-19 en las embarazadas y en período de lactancia, implica la consideración de varios aspectos, a saber: los dilemas o asuntos éticos, los efectos de una enfermedad potencialmente grave en el binomio madre-hijo, los riesgos y beneficios de las vacunas en la prevención de la enfermedad y el consentimiento informado de la mujer para su aplicación. Asimismo, deben tomarse en cuenta todas las recomendaciones para la logística de la introducción de una nueva vacuna y finalmente establecer un sistema estricto de vigilancia sobre los efectos adversos potenciales sobre la madre y el feto.

Conflicto de interés: la autora declara no tener conflicto de interés en el presente escrito.

REFERENCIAS

- Mujica G, Sternberg Z, Solis J, Wand T, Carrasco P, Henao-Martínez AF, et al. Defusing COVID-19: Lessons Learned from a Century of Pandemics. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4):182.
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler D, et al. Dengue: A continuing global threat. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8:S7–S16.
- Recht J, Siqueira AM, Monteiro WM, Herrera SM, Herrera S, Lacerda MVG. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: Current challenges in malaria control and elimination. *Malar J.* 2017;16(1):273.
- Chang C, Ortiz K, Ansari A, Gershwin ME. The Zika outbreak of the 21st century. *J Autoimmun.* 2016;68:1-13.
- Montero A. Fiebre chikungunya - Una nueva amenaza global [Chikungunya fever - A new global threat]. *Med Clin (Barc).* 2015;145(3):118-123.
- WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 7 March 2021. Consultado el 7 de marzo de 2021. Disponible en: <https://covid19.who.int>
- Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:101205.
- Polcer RE, Jones E, Pettersson K. A Case Series on Critically Ill Pregnant or Newly Delivered Patients with COVID -19, Treated at Karolinska University Hospital, Stockholm. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2021;10:2021:8868822.
- Carvajal A, Azpurua H, Romero M, Márquez D, Tami A, Finali P, et al. Artículo de Revisión COVID-19 y Embarazo: Perspectivas para Venezuela Grupo de Especialistas de la Red COVID-19 y Gestación. Consultado el 27 de febrero de 2021. Disponible en: <https://revistas.utp.edu.co/index.php/panamericana/article/view/24430>
- OPS. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19) 9 de febrero de 2021. Consultado el 1 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/81967/download?token=qSRcrTuD>
- Centers for Disease Control and Prevention. Maternal and infant outcomes among severely ill pregnant and postpartum women with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – United States, April 2009–August 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1193-1196.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics, and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records. *Lancet.* 2020;395:809-815.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis *BMJ.* 2020;370: m3320.
- Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Chai SJ, Kirley PD, Alden N, et al. CDC COVID-19 Response Pregnancy and Infant Linked Outcomes Team. Update: Characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep.*

- 2020;69(44):1641-1647.
15. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1):35-53.e3.
 16. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R, et al. COVID-19 and newborn health: Systematic review. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e54.
 17. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1-44.
 18. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Míguez-Santiyán A, Salazar-Cifre A, González-Morán F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Euro Surveill.* 2017;22:30545.
 19. Trotta F, Da Cas R, Spila Alegiani S, Gramegna M, Venegoni M, Zocchetti C, et al. Evaluation of safety of A/H1N1 pandemic vaccination during pregnancy: Cohort study. *BMJ.* 2014;29:348:g3361.
 20. Vesikari T, Virta M, Heinonen S, Eymen C, Lavis N, Chabanon AL, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women: A randomized, observer-blind trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;16:623-629.
 21. Razzaghi H, Kahn KE, Black CL, Lindley MC, Jatlaoui TC, Fiebelkorn AP, et al. Influenza and Tdap Vaccination Coverage Among Pregnant Women - United States, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(39):1391-1397.
 22. Kochhar S, Edwards KM, Ropero Alvarez AM, Moro PL, Ortiz JR. Introduction of new vaccines for immunization in pregnancy - Programmatic, regulatory, safety and ethical considerations. *Vaccine.* 2019;37(25):3267-3277.
 23. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2015;385:362-370.
 24. Esposito S, Bosis S, Morlacchi L, Baggi E, Sabatini C, Principi N. ¿Can infants be protected by means of maternal vaccination? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:85-92.
 25. Marchant A, Sadarangani M, Garand M, Dauby N, Verhasselt V, Pereira L, et al. Maternal immunisation: Collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:e197-208.
 26. Gabutti G, Conforti G, Tomasi A, Kuhdari P, Castiglia P, Prato R, et al. Why, when and for what diseases pregnant and new mothers “should” be vaccinated. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(2):283-290.
 27. Bebell LM, Oduyebo T, Riley LE. Ebola virus disease and pregnancy: A review of the current knowledge of Ebola virus pathogenesis, maternal, and neonatal outcomes. *Birth Defects Res.* 2017;109(5):353-362.
 28. ClinicalTrials.gov. A Study of a 2-dose Ebola Vaccine Regimen of Ad26.ZEBOV Followed by MVA-BN-Filo in Healthy Pregnant Women (INGABO). [Cited March 1, 2021]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556526>
 29. EMA. Zabdeno. ebola vaccine (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant]). [Cited March 1, 2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
 30. EMA. Mvabea. Ebola vaccine (MVA-BN-Filo [recombinant]). [Cited March 1, 2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea>
 31. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, Tomori O, Calisher CH, Hurtgen X, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: A four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993;87:337-339.
 32. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W, Jackson D, Williamson T. The safety of yellow fever vaccine 17D or 17DD in children, pregnant women, HIV+ individuals, and older persons: Systematic review. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86(2):359-372.
 33. Overcoming barriers and identifying opportunities for developing maternal immunizations: Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *Public Health Rep.* 2017;132:271-284.
 34. Chamberlain AT, Lavery JV, White A, Omer SB. Ethics of maternal vaccination. *Science.* 2017;358:452-453.
 35. Jancin B. New acellular pertussis vaccine may solve waning immunogenicity problem. *Mdedge.com.* August 18, 2017. Consultado el 2 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.mdedge.com/pediatricnews/article/144892/vaccines/new-acellular-pertussis-vaccine-may-solve-waning>
 36. Heath PT, Culley FJ, Jones CE, Kampmann B, Le Doare K, Nunes MC, et al. Group B streptococcus and respiratory syncytial virus immunisation during pregnancy: A landscape analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(7):e223-234.
 37. Giersing BK, Vekemans J, Nava S, Kaslow DC, Moorthy V. WHO Product Development for Vaccines Advisory Committee. Report from the World Health Organization's third Product Development for Vaccines Advisory Committee (PDVAC) meeting, Geneva, 8-10th June 2016. *Vaccine.* 2019;37(50):7315-7327.
 38. Thomas SJ, Yoon IK. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(10):2295-2314.

39. WHO. Dengue vaccine: WHO position paper, September 2018 – Recommendations Vaccine. 2018. PubMed PMID: 30424888. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.063
40. Bos S, Gadea G, Despres P. Dengue: A growing threat requiring vaccine development for disease prevention. *Pathog Glob Health*. 2018;112(6):294-305.
41. Pattnaik A, Sahoo BR, Pattnaik AK. Current Status of Zika Virus Vaccines: Successes and Challenges. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):266.
42. Marques-da-Silva C, Peissig K, Kurup SP. Pre-Erythrocytic Vaccines against Malaria. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):400.
43. Singh A, Permar S, Kollmann TR, Levy O, Marovich M, De Paris K. AIDS Vaccine Research Subcommittee (AVRS) Consultation: Early-Life Immunization Strategies against HIV Acquisition. *mSphere*. 2019;4(4):e00320-19
44. González Blanco M. COVID-19, vacunas y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2020;80(4):263-267.
45. Zaheer T, Pal K, Zaheer I. Topical review on nano-vaccinology: Biochemical promises and key challenges. *Process Biochem*. 2021;100:237-244.
46. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA*. Published online February 26, 2021. doi:10.1001/jama.2021.3199
47. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;24:170:1-25.
48. ACOG. Vaccinating Pregnant and Lactating Patients Against COVID-19. February 4, 2021. Consultado el 2 de marzo de 2021. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/vaccinating-pregnant-and-lactating-patients-against-covid-19>
49. WHO. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19. 25 January 2021. [Cited March 1, 2021]. Available at : <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>
50. CDC. Consideraciones de vacunación para personas embarazadas y en periodo de lactancia. 12 de feb. del 2021. Consultado el 4 de marzo de 2021. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>
51. Gobierno de Argentina. Personas embarazadas, en período de lactancia o inmunocomprometidas ya pueden recibir la vacuna Sputnik V. 11 de febrero de 2021. Consultado el 4 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.gba.gov.ar/saludprovincia/noticias/personas_embarazadas_en_periodo_de_lactancia_o_inmunocomprometidas_ya_pueden
52. ANM. DI. Boletín 7. Academia Nacional de Medicina (ANM). Vacunación contra la COVID-19 en Venezuela. Consideraciones acerca de la Vacunación contra la COVID-19 en las Embarazadas. 19/02/2021. Consultado el 5 de marzo de 2021. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/covid-19/di-academia-nacional-de-medicina-anm-vacunacion-contra-la-covid-19-en-venezuela-boletin-7-consideraciones-acerca-de-la-vacunacion-contra-la-covid-19-en-las-embarazadas-19-02-2021/>
53. EMA. COVID-19 Vaccine Moderna. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). [Cited March 4, 2021]. Available at : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
54. EMA. Comirnaty.COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). [Cited March 4, 2021]. Available at <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
55. EMA. COVID-19 Vaccine AstraZeneca. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). [Cited March 4, 2021]. Available at : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-astrazeneca>
56. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020 FDA Briefing Document Moderna COVID-19 Vaccine. [Cited March 5, 2021]. Available at : <https://www.fda.gov/media/144434/download>
57. Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol*. 2021;3:1-2.
58. Nunez-Smith M, Fauci A. Press briefing by White House COVID-19 response team and public health officials, 10 February 2021. The White House. 2021. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/press-briefings/2021/02/10/press-briefing-by-white-house-covid-19-response-team-and-public-health-officials-3/>
59. Asociación Española de Pediatría (AEP). Vacuna frente a COVID-19 y lactancia materna recomendaciones del comité de nutrición y lactancia materna. Consultado el 5 de marzo de 2021. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/aep_lactancia_y_vacuna_covid_2021.pdf

Osteoporosis. Definición. Epidemiología

Osteoporosis. Definition. Epidemiology

Juan Antonio Yabur

RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad que existe desde que el hombre hizo su aparición en la tierra. Hay una completa descripción de ella y de sus complicaciones en la Biblia, en el Libro del Eclesiastés. Sin embargo, no es sino hasta finales del siglo XVIII y el XIX, cuando se hace mención de ella y toma un gran impulso su difusión y conocimiento a partir de 1940 con la publicación de los primeros trabajos de Fuller Albright y su grupo en Inglaterra, quien la denomina inicialmente osteoporosis posmenopáusica. Ella se debe a la presencia de baja masa ósea, bien sea por insuficiente calcificación del hueso por pérdida de masa ósea. Es una enfermedad relacionada con el género y el envejecimiento, afectando más a las mujeres que a los hombres, se podría llamar una enfermedad relacionada con el género (femenino) y el envejecimiento. La pérdida de masa ósea, alrededor de 0,5 % anual, comienza en la mujer alrededor de los 35 años y continúa durante la transición a la menopausia, cuando se incrementa. El hombre, más tardíamente

inicia la pérdida de masa ósea, de allí que Albright la definió como osteoporosis posmenopáusica, por pérdida de masa ósea en un hueso arquitectónicamente normal y la asoció a la falla estrogénica. Siendo más frecuente en la mujer en una relación mujer: hombre, que puede variar entre 5 y 8:1 Ser mujer y posmenopáusica, es un alto riesgo para padecer osteoporosis, la cual debe considerarse un grave problema de salud pública por su alta incidencia y extensión mundial, un problema social por el deterioro en la calidad de vida y un problema económico, por los altos costos de su tratamiento y cuidados en el hogar. Reconocer esta situación obliga al conocimiento mayor de esta enfermedad, para así poder tomar las medidas necesarias relacionadas con la prevención y su terapéutica. Afecta más a la mujer blanca caucásica, luego a la amarilla, a la latinoamericana y finalmente a las negras. Su presencia en el mundo es muy alta variando según las razas de los países. En Venezuela encontramos en nuestra consulta 27,1 %, esto no es una cifra nacional por ser una consulta privada, pero si demuestra su existencia. Existen unos factores de riesgo muy importantes para padecerla, donde la parte genética juega un papel muy importante, además de los estilos de vida y hábitos sociales. Su complicación más severa es la fractura de cadera, la cual tiene una mortalidad del 30 %, no por la osteoporosis en sí, sino por las complicaciones derivadas de este cuadro, donde las infecciones, el tromboembolismo pulmonar y el infarto al miocardio son las más frecuentes.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.21>

ORCID: 0000-0002-4302-9028

Doctor en Ciencias Médicas
Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Sillón XXXVII.

E-mail: jayabur@gmail.com

Recibido: 24 de julio de 2020

Aceptado: 20 de febrero de 2021

SUMMARY

Osteoporosis is a disease that has existed since man made his appearance on earth. There is a complete description of osteoporosis and its complications in the Bible, in the Book of Ecclesiastes. However, it was not

until the late eighteenth and nineteenth centuries, when it was mentioned and its dissemination and knowledge took a great boost from 1940 with the publication of the first works of Fuller Albright and his investigators in England, who initially called it postmenopausal osteoporosis. It is due to the presence of low bone mass, either due to insufficient calcification of the bone or due to loss of bone mass. It is a disease related to gender and aging, affecting women more than men, could be called a gender-related (female) disease and aging. Bone loss, about 0.5 % per year, begins in women around age 35 and continues during the transition to menopause when it increases. The man, on the other hand, initiates bone loss later, hence Albright defined it as postmenopausal osteoporosis, for loss of bone mass in an architecturally normal bone and to solely estrogenic failure. Being more common in women than men due to early gonadal failure, which can vary between 5 and 8:1. Being female and postmenopausal is a high risk for developing osteoporosis, which must be considered a serious public health problem due to its high incidence and global extension, creating a social problem due to the deterioration in the quality of life and an economic problem, due to the high costs of its treatment and care for the patient in the home. Recognizing this situation obliges the continued research for greater knowledge of this disease, to be able to take the necessary measures related to prevention and its therapeutic possibilities. It affects the Caucasian white woman, then the yellow, the Latin American, and finally the Black population. Its presence in the world is very high varying according to the races of the people in different countries. In Venezuela we find in our consultation 27.1 %, this is not a national figure because it is a private consultation, but it does prove its existence. There are some very important risk factors in developing osteoporosis, where the genetic part plays a very important role, in addition to the lifestyles and social habits. Its most severe complication is the hip fracture, which has a mortality rate of 30 %, not from osteoporosis itself, but because of the complications arising from this picture, where infections, pulmonary thromboembolism, and myocardial infarction are the most common.

INTRODUCCIÓN

El mundo está en franco proceso de envejecimiento, cada día las personas mayores son más. En el pasado, la población humana estaba mayoritariamente compuesta por personas jóvenes. En las últimas décadas del siglo pasado y muy especialmente en estas primeras del siglo XXI, el incremento absoluto y porcentual de las personas mayores se ha hecho evidente, aunque en

ciertos países en vías de desarrollo esta situación no ha cambiado.

Según el informe demográfico de las Naciones Unidas, (1) la población mundial actual es de aproximadamente 7 795 millones de habitantes, y Venezuela tiene 28 400 000, considerable reducción en relación con la información de 2017, donde Venezuela tenía una población de 32 606 000 habitantes; esto con toda seguridad, consecuencia del gran éxodo que ha tenido el país en los últimos años. El número de personas mayores de 65 años que actualmente habitan en el mundo es de 9,3 % de la población mundial, y en Venezuela es del 8 %, la mitad, aproximadamente, son mujeres (1). Los países de mayor envejecimiento se encuentran en el hemisferio norte: Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Europa, China, Japón. En estos países, la población mayor de 65 años varía entre 15 % y 28 %. La población total del mundo crece a una tasa de 1,3 % anual y la de 60 y más años crece más rápidamente, a razón de 2,9 % anual. Venezuela se encuentra con una tasa de decrecimiento de -1,1 % (1).

La información disponible sobre el crecimiento poblacional en Latinoamérica y las proyecciones para el futuro, permiten concluir que el crecimiento total de la población en la región estará caracterizado por una proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada, acompañándose este proceso con el incremento de la esperanza de vida. La cual se encontraba ubicada para 1994, media por regiones, en 71 años para la mujer (2). A medida que esta esperanza de vida sea mayor, se harán presentes enfermedades que son características de la vejez. Entre ellas la osteoporosis, y su más temible complicación, la fractura de cadera. En los países desarrollados del hemisferio norte, la esperanza de vida de la mujer se sitúa en la actualidad entre los 78 y 85 años, y en los países en vías de desarrollo cada día es mayor el número de mujeres que superan la edad de la menopausia (1). En Venezuela para 1960 la esperanza de vida era de 57 años, y para 1994 de 70 años para los hombres y de 74 años para las mujeres (3), en Latinoamérica la esperanza de vida actualmente está entre 68 y 77 años respectivamente y en Venezuela, para la mujer es de 75,6 años (1).

Esto, como es de esperarse, se refleja en el

aumento exagerado de la población mundial. De tal manera que, para mediados de este siglo, el número de personas mayores de 50 años será muy significativo. Siendo la osteoporosis una enfermedad relacionada con el género y el envejecimiento, podremos imaginarnos la magnitud del problema si no se toma en serio un intensivo programa de educación para prevenir esta enfermedad, especialmente con las mujeres ya que el 95 % de los casos de osteoporosis es en mujeres posmenopáusicas (Figura 1). En estas dos últimas décadas del siglo pasado, toma gran importancia la salud femenina como un hecho singular y afortunadamente reconocible, y como bien lo destaca Aurelio Rapado, ello opone el concepto salud, como algo positivo de conseguir y mantener frente a enfermedad, concepto negativo y perecedero (4).



Figura 1. Cambiando el paradigma de la osteoporosis: fuerza ósea. Según la Declaración de Consenso de los NIH, la fuerza ósea refleja la integración de la calidad y la densidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, la renovación, la acumulación de daños [microfisuras] y la mineralización.

Los conocimientos en medicina son siempre relativos, y dado que se trata de una ciencia en permanente evolución y cambios, es inexacta; sus verdades son siempre mejorables. Hoy, en el siglo XXI, el típico paciente que

debemos tratar no es el que tradicionalmente conocimos, adulto joven o de mediana edad, no, es totalmente diferente, de edad superior, con enfermedades crónicas y mujer. Esto trae aparejado que desde la Universidad hay que introducir cambios en diferentes aspectos, entre ellos la percepción que la salud de la mujer no está referida solo a la reproducción. Además de la patología de los diferentes órganos, aparatos y sistemas, debe tenerse en cuenta la menopausia y sus consecuencias futuras, la sintomatología climatérica, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, enfermedad osteoarticular, enfermedad de Alzheimer y otras. Además de todos aquellos cambios que se registran durante la transición a la menopausia y en la posmenopausia, que la afectan directamente en su calidad de vida (5). Por eso es importante un proceso educativo al médico en particular y a las mujeres en general, erradicar el concepto que la menopausia es el principio del fin y se debe sufrir las consecuencias, como en el pasado las sufrieron sus ancestros. Al contrario, vivir en menopausia, a plenitud y con excelente calidad de vida. Esta etapa por vivir corresponde a un tercio del tiempo que se ha de vivir.

BREVE RECUESTO HISTÓRICO

A pesar de ser una enfermedad tan antigua como la humanidad, es a partir de 1940, con los excelentes estudios de Fuller Albright en Inglaterra (6), cuando comienza el inusitado interés por el conocimiento de esta patología, y buena prueba de ello es el interés reflejado desde entonces en la gran cantidad de trabajos y libros publicados relacionados con el tema, y la excelente calidad de estos. Anteriormente, a finales del siglo XVIII, Künmell en 1891, describe las consecuencias de las fracturas vertebrales múltiples, la generación de una cifosis torácica y la disminución de estatura de los pacientes afectados.

Existen esqueletos, escritos y dibujos antiguos que muestran las deformidades características de la osteoporosis vertebral (7). Aunque la osteoporosis ha afectado el esqueleto humano desde época prehistórica (Fyfe 1958) (8), el hecho no fue conocido hasta mediados del siglo XIX. Pommer (9) en 1685 diferencia histológicamente la osteoporosis de

la osteomalacia y de la osteitis fibrosa, pero la primera no se confirmó como entidad clínica hasta 1940, cuando Albright y col. la describen como posmenopáusicas (6). Razones de este retraso fue la aplicación de la radiología más que la histología, como técnica para el estudio del esqueleto.

La Biblia (10), en el libro Eclesiastés, capítulo 12, el cual se refiere a la vejez, dice así: versículos 1 al 4: “Acuérdate de tu Creador, durante tu juventud, antes de que lleguen los días difíciles y alcances los años en que digas: no me agradan, antes de que se nublen el sol y la luz, la luna y las estrellas y retornen las nubes tras la lluvia. Cuando tiemblen los guardianes de la casa y se encorven los robustos, se paren las que muelen, por ser ya pocas, se queden a oscuras las que miran por las ventanas, se cierran las puertas de la calle y se ahogue el son acompasado del molino, cuando se debilite el canto del pájaro, y enmudezcan todas las canciones dará recelo la altura, y habrá sustos en el camino”. Continúa en los versículos 6 y 7: “Antes que se rompa la hebra de plata, y se quiebre la copa de oro, y se haga añico el cántaro en la fuente y se deslice la polea en el pozo y vuelva el polvo a la tierra, a lo que fue, y el espíritu vuelva a Dios, que lo dio”. Según los exégetas, el autor se refiere a los cambios relacionados con el envejecimiento, pérdida de la visión, de la dentadura, de la audición, se está refiriendo a ciertos cambios óseos de la osteoporosis; a la cifosis de la columna vertebral; la posibilidad de fractura vertebral, fractura de la cadera y posiblemente fractura de otros huesos en personas ancianas, dificultad para deambular. Sin duda alguna, se está refiriendo a la osteoporosis.

CONCEPTO Y DEFINICIÓN

La osteoporosis es el trastorno óseo metabólico más común. Sus más frecuentes formas de presentación, la posmenopáusicas y la senil, la mayoría de los autores, actualmente las engloban bajo la denominación de involutiva. La osteoporosis (o hueso poroso) es comúnmente definida en términos de la calidad y cantidad de hueso presente, pero se ha encontrado en los diferentes estudios realizados en las últimas cuatro décadas que existen otros factores, los

cuales contribuyen con el aumento de la fragilidad esquelética, mientras que las fracturas, su peor complicación, es la secuela reconocida de la osteoporosis. Al comienzo, y hasta los estudios actuales, se hablaba de disminución o baja masa ósea dentro de la definición de osteoporosis, sin embargo, se pensaba que podían existir otros determinantes de fragilidad esquelética que contribuían con la disminución en la calidad del hueso y de la masa ósea.

Albright (6), define a la osteoporosis por primera vez: “Es la pérdida de masa ósea en un hueso arquitectónicamente normal”, relacionando esta pérdida de masa ósea, por ser mujeres posmenopáusicas la mayoría de sus pacientes con esta patología, a la falla estrogénica producto de la menopausia, por lo cual la llama “Osteoporosis posmenopáusicas”. Albright y Reinfestein (11), en 1948 proponen el nombre de osteoporosis primaria, la cual consiste en dos entidades separadas, una relacionada con la pérdida de los estrógenos durante la posmenopausia, y la otra, relacionada con el envejecimiento. Este concepto es posteriormente modificado por Riggs y col. (12), quienes sugieren los términos de osteoporosis Tipo I para la disminución de la masa ósea trabecular después de la menopausia y osteoporosis Tipo II, que significa pérdida de hueso cortical y trabecular en hombres y mujeres, relacionados con el proceso de envejecimiento. La Tipo I está relacionada con la falla estrogénica endógena (falla gonadal) y la Tipo II refleja la influencia a largo plazo del remodelado óseo, adecuado consumo de calcio y vitamina D, metabolismo mineral que incluye la absorción intestinal del calcio y el proceso de reabsorción renal y la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Las mujeres posmenopáusicas, con baja masa ósea, hace presumir que se debe a la drástica pérdida de masa ósea después de la menopausia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que existen factores que no permiten alcanzar el desarrollo óseo completo, con pico de masa ósea adecuado, tales como reposo en cama por largos períodos, sedentarismo, hábitos sociales, tabaquismo, trastornos alimentarios, digestivos y de las glándulas de secreción interna, enfermedades sistémicas durante la adolescencia, que impiden lograr el pico adecuado de masa ósea. Por eso, a la osteoporosis se le debe considerar como un proceso metabólico múltiple, sistémico,

donde intervienen factores genéticos, físicos, hormonales, nutricionales entre otros y hábitos sociales que actúan solos o conjuntamente para disminuir la integridad esquelética.

Posteriormente, con el avance del conocimiento de esta enfermedad, un grupo de expertos reunidos en Conferencia Consenso en Copenhague (1990) (13), y ratificado posteriormente en 1993 en Hong Kong, se definió por primera vez como una enfermedad: “la osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por masa ósea baja y el deterioro micro arquitectónico del tejido óseo, con aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura” (14). Debe utilizarse el término baja masa ósea, lo cual sugiere que no solo por pérdida de hueso esta disminuida la masa ósea; sino también por no lograr un buen pico de masa ósea en la juventud.

Sin embargo, los resultados recientes de los estudios en relación con la etiopatogenia de la osteoporosis y de las fracturas, dio un cambio importante en la definición de esta enfermedad, basándose en el concepto de que el esqueleto es nativamente biomecánico. No es una masa, sino una estructura. Su resistencia no depende de su peso (masa), sino de su calidad y del material que lo compone (15). El esqueleto, según lo expresa Ferretti, “no es una masa, sino una estructura y como tal (igual que si fuera un puente), su resistencia no depende de su peso, sino de la calidad (rigidez o resistencia a la deformación) y la distribución espacial (diseño respecto a las líneas de fuerza) del material que lo compone”. Continúa Ferretti: “La calidad ósea agrupa todos los factores que son ajenos a la masa ósea, y condicionan la fragilidad del hueso, tales como la microarquitectura, grado de recambio cúmulo de lesiones, como son las microfracturas, y muy importante, el grado de mineralización. La microarquitectura no está en relación con la masa ósea, la pérdida de hueso afecta a la masa y al mismo tiempo disminuye el espesor y número de trabéculas” (15). Estos estudios se han realizado mediante el uso de la tomografía computada cuántica (QTC), utilizada solo para fines de investigación, ya veremos si tenga aplicación a gran escala en el futuro (Figura 1).

El hueso es un vital y dinámico tejido conectivo, que cumple dos grandes funciones:

proveer la integridad mecánica para la locomoción y protección, e involucrarse en los cambios metabólicos relacionados con los cambios en la homeostasis del calcio (masa ósea). La arquitectura del hueso está influenciada por el stress mecánico y su función normal. Esto quiere decir que existe una relación estructura/función en el hueso, relación que está en constante actividad y se conoce con el nombre de remodelado óseo que integra un proceso de resorción ósea liderizado por los osteoclastos y otro proceso de formación liderizado por los osteoblastos además del papel importante que juegan otros factores, el ligando del activador nuclear (RANKL), su receptor natural (RANK), la osteoprotegerina, citoquinas y algunas hormonas, estrógenos, calcitonina, (PTH), hormona de crecimiento (GH), Vitamina D, entre otras, prostaglandinas, interleuquinas, glucocorticoides, factor de crecimiento transformante (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (16). Si este equilibrio se rompe, en función de mayor resorción a la formación, se hace presente la osteoporosis. De tal manera que en el año 2001 se realiza nueva Reunión Consenso auspiciada por el National Institute of Health (17), la cual se encargó de revisar estos conceptos, allí surgió la nueva y actual definición de osteoporosis: “La osteoporosis es un trastorno esquelético sistémico, con baja masa ósea y deterioro micro arquitectónico del tejido óseo. Caracterizado por un compromiso en la fuerza y en la resistencia del hueso, lo cual predispone aumento en el riesgo de fracturas”. De allí la paradoja que hay pacientes con osteopenia que se fracturan fácilmente y otros con osteoporosis se caen y no se fracturan; la fragilidad ósea (resistencia) juega un papel muy importante.

En 1999, la Organización mundial de la salud (OM) estableció la diferencia entre osteopenia y osteoporosis basándose en los resultados densimétricos en hombres y mujeres de raza blanca en columna lumbar, cadera y antebrazo. Considerando el T – score a la relación que existe entre la masa ósea del paciente, comparada a la media de un adulto joven del mismo género. Y el Z – score, comparándola con la media de un adulto de su mismo género y edad; expresados en términos de desviación estándar (DE) (18) (Cuadro 1).

Cuadro 1

Osteoporosis: Criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud

Normal	T - score > -1 DE
Osteopenia	T - score entre - 1 y $\geq 2,4$ DE
Osteoporosis	T -score $\geq -2,5$ DE

FISIOPATOLOGÍA

En el caso específico de las mujeres, aproximadamente 5 años antes de la menopausia se inicia la disminución en la producción de estrógenos por parte de los ovarios, cuyos niveles descienden rápidamente después de la menopausia, al cesar la función ovárica; por eso más temprano y con mayor frecuencia se presenta la osteoporosis en las mujeres. Durante el climaterio premenopáusico, inicio de la transición a la menopausia, descienden los niveles de estradiol, estrona, estriol y progesterona, siendo estos niveles muy bajos al momento de la menopausia, correlacionándose los niveles de los estrógenos con la pérdida de hueso trabecular. Esta pérdida de hueso trabecular es alrededor del 0,5 % anual, y a partir de la menopausia, durante unos 5 a 7 años, podría ubicarse entre 2 % y 5 % anual, salvo que intervengan factores de riesgo que incrementen esta pérdida o por el contrario se tomen medidas preventivas para impedir la o minimizarla. En cambio, la pérdida de hueso cortical permanece invariable entre 1 % y 1,5 % anual. Se considera que el 75 % del hueso perdido por la mujer durante la posmenopausia, puede atribuirse más a la falla estrogénica que al proceso de envejecimiento (19). Después de la menopausia, el remodelado óseo se encuentra alterado, siendo Albright el primero en establecer esta relación (20). Una parte importante del efecto beneficioso de los estrógenos sobre el hueso se debe a la interrelación existente entre estrógenos y endotelio, mediante la estimulación que estos ejercen sobre la producción de óxido nítrico (21), cuyos niveles descienden con la falla estrogénica, y se pierde el efecto beneficioso del óxido nítrico a nivel del proceso de remodelado óseo. Al mejorar el ambiente endotelial e

incrementarse la producción de óxido nítrico por acción estrogénica, el recambio óseo tiende a normalizarse con disminución de la resorción ósea e incremento de la formación (22).

Con la falla estrogénica, se altera el remodelado óseo, se incrementa la resorción sobre la formación, de allí la mayor pérdida de masa ósea y por consiguiente mayor incidencia de osteoporosis en la mujer posmenopáusica que en el hombre (19). Después de 20 años de posmenopausia, en un número relativamente importante de mujeres, la pérdida del hueso trabecular es aproximadamente del 50 %, en tanto que la pérdida del hueso cortical es menor, alrededor del 30 % (20); consecuencia del elevado recambio óseo, lo cual condiciona mayor riesgo de fractura. En este momento es muy importante aplicar medidas preventivas, para disminuir esta pérdida y al mismo tiempo prevenir las fracturas.

ETIOPATOGENIA

La osteoporosis constituye un importante problema de salud pública, en primer lugar, por su elevada incidencia, en segundo lugar, por estar directamente relacionada con el envejecimiento y tercero por su asociación con fracturas, consecuencia de la baja masa ósea y aumento de la fragilidad del hueso. Las fracturas de origen osteoporótico contribuyen al deterioro en la calidad de vida, producen invalidez de diferentes grados, por lo que aumentan la morbilidad y la mortalidad, además de elevados costos económicos. Se han realizado diferentes estudios para establecer la real incidencia de esta enfermedad, pero es realmente difícil de establecer, por cuanto es una enfermedad asintomática si no se complica con fractura. Existe un trabajo muy antiguo de Bacon y col. donde hacen una revisión mundial de la presencia de esta enfermedad por la incidencia de fracturas (Cuadro 2). En una revisión de nuestro material de la consulta de menopausia y osteoporosis, en 1 857 historias con densimetría, se encontró que el 27,1 % tenían osteoporosis (Figura 2). No se puede decir que estas son cifras nacionales, porque corresponden a una consulta privada, pero si se puede decir que esta enfermedad es una realidad en Venezuela y que su incidencia es importante. El 62 % eran europeas o descendientes de europeas y

OSTEOPOROSIS

el 38 % eran venezolanas por varias generaciones. En la Figura 3 se puede observar su distribución por edad según pérdida o no de la masa ósea. El factor étnico y el factor genético tienen gran relevancia en la presencia de esta enfermedad; al igual la menopausia, lo cual, sumado a un hueso con baja masa ósea, la mujer es la más afectada por esta enfermedad.

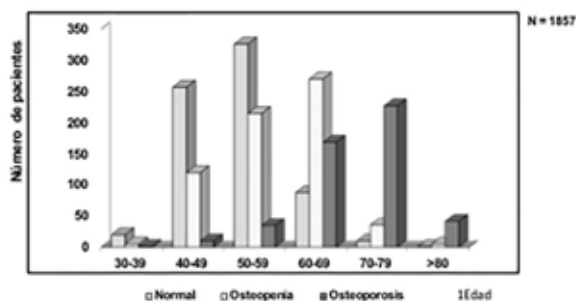


Figura 3. Mujeres de todas las razas que consultan en un centro de menopausia y osteoporosis en Venezuela y presentan osteopenia u osteoporosis. Grupo de edades.

Cuadro 2

Osteoporosis posmenopáusicas. Índice de fractura de cadera. International Comparison of Hip Fracture rates in 1988 -89. Bacon WE, et al. Osteoporosis International (1996;6:69-75)

Índice de fracturas de cadera 100 000 hab/año		
Mujeres > 50 años		
Noruega	(Falch)	1 293
Dinamarca	(Frandsen)	622
California	(Silverman) – blancas	599
California	(Silverman) - asiáticas	338
California	(Silverman) – afroamer.	219
California	(Silverman) – latinas	197
Bantu	(Solomon)	26
Venezuela	(González)	94
Chile	(Pumarino)	53

Múltiples estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa han calculado que el riesgo de fracturas para mujeres durante su vida es de 17,7 % para cadera, 15,6 % vertebral y 16 % para brazo distal; en hombres es 6 %, 5 % y 2,5 % respectivamente.

Como dijimos anteriormente, la pérdida de masa ósea se inicia mucho antes en la mujer que en el hombre siendo más frecuente en esta en una relación mujer:hombre, que puede variar entre 5 y 8:1; acentuándose más durante la posmenopausia; y se conoce como osteoporosis posmenopáusica, siendo su incidencia del 95 % del total de todos los casos de osteoporosis. Por eso decimos que afecta más a la mujer que al hombre, lo que la liga al género y al envejecimiento. El gran riesgo para padecer osteoporosis consiste en ser mujer y posmenopáusica (Figura 4).

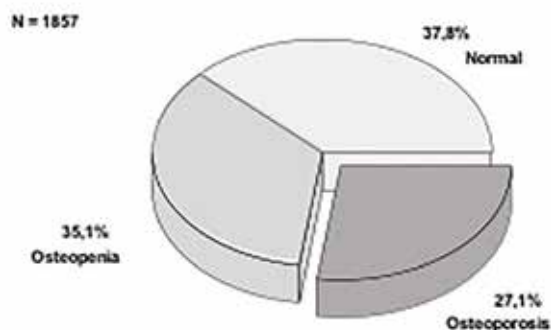


Figura 2. Mujeres de todas las razas que consultan en un centro de menopausia y osteoporosis en Venezuela y presentan osteopenia u osteoporosis.



Figura 4. Osteoporosis. Tipos.

Todos estos cambios óseos presentes durante la posmenopausia pueden ser controlados, o en al menos minimizados; para esto es indispensable conocer los factores de riesgo para padecer osteoporosis, ya que ellos juegan papel fundamental en la presencia de esta enfermedad (Figura 5 y Cuadro 3).

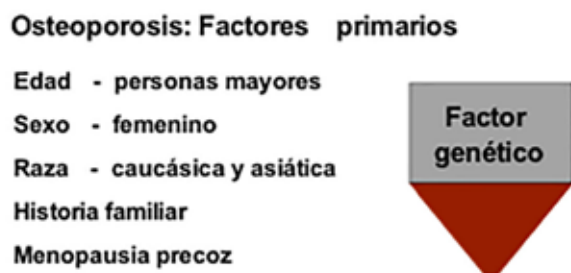


Figura 5. Factores de riesgo que inciden en la disminución de la masa ósea.

Cuadro 3

Osteoporosis: Factores modificables

Estilos de vida y hábitos sociales	
vida sedentaria	- abuso de alcohol
hábito de fumar	- alta ingesta de cafeína
Hábitos dietéticos	
baja ingesta de calcio	- alta ingesta de sodio
alta ingesta de proteínas	- alta ingesta de fosfatos

Para eso es indispensable mantener alimentación sana y balanceada, con suficiente aporte de calcio, que puede variar entre 1 200 mg para la población adulta joven y 1 600 mg para la población mayor y para la mujer embarazada. Corregir todos los factores de riesgo, como lo es la vida sedentaria, el consumo de alcohol, cafeína y fosfatos, el tabaquismo, entre otros.

Dado que la osteoporosis es asintomática, sus aspectos potencialmente perjudiciales sobre la movilidad están relacionados directamente con el

riesgo asociado de fracturas, y, por consiguiente, pérdida de la calidad de vida. Por lo que se le conoce también con el nombre de “epidemia silenciosa”; los síntomas aparecen cuando hay fracturas, cuando la osteoporosis se complica. A medida que avanzan la pérdida de masa ósea y también la fragilidad del hueso, se acerca al umbral de fractura. Cuando ocurre la fractura, se instalan los síntomas, que se caracteriza por dolor, el cual puede ser de variable intensidad. En algunos casos, las fracturas vertebrales múltiples ocasionan un dolor tan intenso que puede simular otra patología.

FRACTURAS

La fractura es la peor complicación de la osteoporosis, y la fractura de cadera, la más grave de todas. El esqueleto de la mujer es menos robusto que el del hombre, en congruencia con la menor masa muscular femenina (15). Siguiendo a Ferretti, los huesos tienden a constituirse en estructuras anisotrópicas. Es decir, no se deforman con igual facilidad en cualquier dirección de carga. Por esta razón, la resistencia ósea o el riesgo de fractura de una región debe estimarse en función de las variables biomecánicas que realmente determinan la calidad del hueso integrado: la calidad mecánica y la distribución espacial del material calcificado y no por un simple correlato de su masa (15).

La fractura de cadera es más frecuente en la mujer que en el hombre, aproximadamente 3:1, lógico, hay más mujeres con osteoporosis que hombres, y su esqueleto se hace mucho más frágil después de la menopausia. Las consecuencias de la fractura de cadera son severas, Se estima que una de cada 3 personas fallece, no por la osteoporosis o la fractura, sino por las complicaciones que surgen, una de cada tres queda incapacitada con cuidados permanentes en su domicilio, y una de cada tres se recupera; alrededor del 50 % de ellas necesitaran ayuda para deambular, y el otro 50 % se recupera totalmente. La osteoporosis por sí misma no incrementa el riesgo a padecer otras enfermedades, salvo cuando se presenta la fractura, especialmente de cadera, lo cual es causa de depresión en el paciente (23).

La incidencia de la osteoporosis es mayor en la raza blanca caucásica y en la raza amarilla;

mucho menor en Latinoamérica y en la raza negra. Sin embargo, los genes hacen sus jugarretas, y así vemos que, en nuestro país, Venezuela, la osteoporosis está presente no solo en los europeos y descendientes directos, sino también en aquellos cuyo origen es venezolano en varias generaciones.

FACTORES DE RIESGO

Es muy importante la identificación de los factores de riesgo para padecer osteoporosis, lo cual permitirá tomar tempranamente las medidas preventivas para evitar su desarrollo, y lo que es más importante, evitar las fracturas. Practicar una densimetría para conocer las DMO es muy importante. Con este resultado y evaluando los factores de riesgo del paciente, podría tener valor predictivo para el desarrollo futuro del hueso y la posibilidad incluso de fractura (24).

La National Osteoporosis Foundation (NOF) determinó cinco factores de riesgo muy importantes para padecer una fractura de cadera: baja masa ósea historia personal de fractura a partir de los 40 años historia familiar de fractura de cadera, vertebral o de antebrazo en familiares de primer grado, bajo peso y fumar.

Los factores de riesgo (Figura 5 y Cuadro 3) se dividen en dos categorías: modificables, aquellos que se pueden cambiar, y fijos aquellos que no se pueden cambiar. Si bien no hay manera de controlar estos últimos, que incluyen edad, género y antecedentes familiares, existen estrategias que pueden reducir su efecto, una vez estimado el riesgo. La DMO es un indicador importante para conocer el riesgo de fractura de una persona. El resultado de este examen es una base importante, a partir de la cual debatir acerca de los posibles cambios en el estilo de vida, hábitos sociales y alimentarios y tomar la decisión terapéutica. Los factores de riesgos modificables son, en principio, producto de dietas o elecciones de vida poco saludables. Estos incluyen mala alimentación, bajo índice de masa corporal, trastornos alimenticios, consumo de alcohol, tabaquismo, escaso ejercicio y antecedentes de fractura. Mientras que los factores de riesgo fijos incluyen género, edad, antecedentes familiares, fractura previa, raza o etnia, posmenopausia o antecedente de histerectomía con ooforectomía (24). Todos son factores de riesgo para osteoporosis

clínicamente comprobados. Ellos pueden ser modificados con un cambio de conducta, vida y alimentación saludable, y suspender todos aquellos hábitos sociales que inducen la presencia de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

En la actualidad, la DMO es el método diagnóstico utilizado. Se basa en la medición de la masa ósea, especialmente en cadera, columna lumbar y antebrazo, pudiendo auxiliarse con la medición de un marcador de resorción ósea, para conocer la velocidad de pérdida de la masa ósea y al mismo tiempo para evaluar la respuesta al tratamiento indicado (25).

El FRAX es una herramienta accesible *on line* que permite calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgo clínicos, tanto si se conoce la densidad mineral ósea como si no. Por la calidad de los datos a partir de los que se ha calculado y la metodología utilizada es en estos momentos, probablemente, el método más recomendable para la determinación del riesgo de fractura. Sin embargo, tiene limitaciones y el juicio clínico del médico sigue siendo fundamental, sobre todo para la valoración de factores de riesgo no incluidos en el algoritmo, como la densidad mineral ósea lumbar o la frecuencia de caídas (25).

La aceptación y utilización del FRAX de forma generalizada permitiría, por una parte, identificar a las personas con elevado riesgo de fractura osteoporótica, que llevan a la intervención precoz del médico para prevenir su aparición, y que hasta ahora pasaban desapercibidas. Por otra parte, el FRAX podría, eventualmente, colaborar en disminuir el número de tratamientos innecesarios que se administraría a pacientes con riesgo bajo de fractura.

CONCLUSIONES

La osteoporosis es una enfermedad, relacionada directamente con el género, y el envejecimiento. Ser mujer y posmenopáusica, es un alto riesgo para padecer osteoporosis, la cual puede considerarse un grave problema de

salud pública por su alta incidencia y extensión mundial, un problema social por el deterioro en la calidad vida y un problema económico, por los altos costos de su tratamiento y cuidados en el hogar (Figura 6). Reconocer esta situación obliga al conocimiento mayor de esta enfermedad, para así poder tomar las medidas necesarias relacionadas con la prevención y su terapéutica

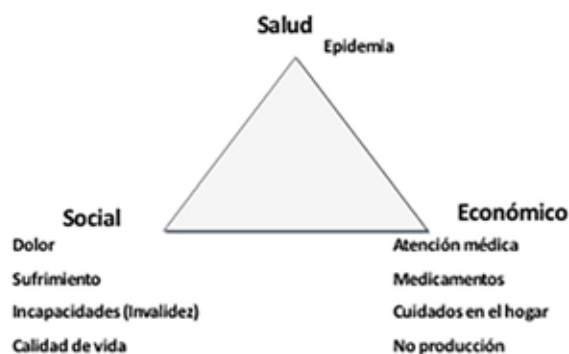


Figura 6. La osteoporosis como problema de salud, social y económico.

Las fracturas, su principal y más importante complicación, se encuentran asociadas a morbilidad y mortalidad elevada. La recuperación de la una fractura de cadera puede ser muy larga, dolorosa y costosa.

La osteoporosis por si no es causa de muerte, la alta mortalidad se debe a las complicaciones en personas envejecidas.

La recuperación de una fractura de cadera puede ser muy y larga y costosa, el grado de invalidez influye en los gastos de recuperación.

No solo la masa ósea baja es la causa de fracturas, la resistencia ósea (fragilidad ósea) es el factor más importante para su aparición.

La osteoporosis es una enfermedad prevenible y tratable, pero debido a la ausencia de síntomas, la demanda de atención médica es tardía, al menos que haga su aparición una fractura y se transforme en sintomática.

Conflicto de intereses

El autor de este trabajo declara no tener ningún conflicto de interés

Agradecimientos

A MS Jolyn Frazer de Dib y a la Dra. Alana Zanetti-Yabur por la revisión de la versión de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Naciones Unidas. <http://www.un.org/es/sections/issues/depth/populatio/index.html> 2020
2. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Dirección de Epidemiología. Caracas 1995, 1996, 1997.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las condiciones de salud en las Américas. Volumen I. Edición 1994. Publicación científica N° 549. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud (OPS), 1994.
4. Rapado A. La salud de la mujer. Trastornos y enfermedades más frecuentes. Madrid, España: Ediciones Libertarias; 1999.
5. Yabur, JA. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer venezolana durante la perimenopausia y la posmenopausia. Publicaciones Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Colección Razzetti. En: Aoiñ Soulie C, Briceño Iragorry L, editores. Caracas Venezuela: Editorial Ateproca; 2010.p.493-550.
6. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal Osteoporosis. *Trans Assoc Am Phys.* 1940;55:298-305.
7. Appelboom T, Body JJ. The Antiquity of Osteoporosis. More Questions than Answers. *Clif Tissue Int.* 1993;367-369.
8. Fyfe FW, The osteoporosis. *Aberdeen Univ Rev.* 1958;37:365-372.
9. Pommer G. Untersuchungen über Osteomalacie und Rachitis Nebst Beitragen zur Kenntnis und der Durch Bohrenden Gefasse. *Vogelfow.* Leipzig. 1985.
10. Biblia de Jerusalén. Edición 4. Libro del Eclesiastés (Qohélet) Editorial Declée de Brouwer. Bilbao. España 2019.
11. Albright F, Reinfestein EC Jr. Metabolic bone disease: Osteoporosis. En: Albright F, Reinfestein EC Jr., editores. *The parathyroid glands and metabolic bone disease.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1948.p.145-204.
12. Riggs BL, Melton LJ III. *Medical progress: Involutional*

OSTEOPOROSIS

- osteoporosis. *N Engl J Med.* 1986;314:1676-1686.
13. Conferencia Consenso sobre Diagnóstico, Profilaxis y Tratamiento de la Osteoporosis. Copenhagen. 1990.
 14. Conferencia consenso sobre diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la osteoporosis. Hong Kong 1993. *REEMO* 1993;2:158-161.
 15. Ferretti, JL, Cointry GR, Capozza RF, Capiglioni R, Roldan E, Giménez Cr, et al. Hacia una nueva osteología: Análisis no invasivo de la estructura y la resistencia ósea y de las interrelaciones músculo/hueso. *Menopausia y Osteoporosis.* 2002;3(1):26-36.
 16. Deodhar A, Dore RK, Mandel A, Schechatman J, Shergui W, Trapp R. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care Res (Hoboken)* 2010;62:569-574.
 17. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2010;285:785-795.
 18. Lewicek FM. Bone densitometry and vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporosis. Rep.* 2010;8:123-130.
 19. Lindsay R. The menopause and osteoporosis. *Obstet Gynecol.* 1996;87(Suppl 2):S16-S19.
 20. Albright F. The effect of hormones on osteogenesis in man. *Recent Prog Horm Res.* 1947;1:293-353.
 21. Ralston SH, Grabowski PS. Mechanisms of cytokine induce bone resorption: Role of nitric oxide, cyclic guanosine monophosphate and prostaglandins. *Bone.* 1966;19:29-33.
 22. Evans DM, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *J Bone Miner Res.* 1996;11:300-305.
 23. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression, and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. *Osteoporosis Int.* 2008;19:1-12.
 24. Leslie WD, Shevrojs E, Johansson H, McKloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, et al. Risk-equivalent T-score (TBS): The Manitoba BMD registry. *Osteoporosis Int.* 2018;29:751-758.
 25. Kanis JA, McCloskey F, Johansson H, Oden A, Leslie MD. FRAX with and without bone mineral density. *Calcif Tissue.* 2012;90:1-13.

Tratamiento contra la viruela usado en el siglo XIX en la Nueva Granada

Smallpox treatment used in the 19th century in New Granada

Eduardo Tuta Quintero^{1*}, Ignacio Briceño Balcázar^{2*}, Alejandro Rueda Rodríguez^{3*}, Julio César Martínez Lozano^{4*}, Camila Martínez-Ayala^{5*}, Alberto Gómez Gutiérrez^{6**}

RESUMEN

Introducción: *La viruela puso en riesgo la supervivencia de la población de aborígenes americanos que se contagiaron como resultado de la conquista española, convirtiéndose en el siglo XIX en la principal causa de mortalidad infantil a nivel global. En América, los enfermos de viruela eran tratados con agentes fitoterapéuticos; este artículo hace una recopilación histórica de un tratamiento fitoterapéutico de la época contrastándolo con los tratamientos disponibles hoy en día, analizando la posibilidad de un nuevo brote del virus de la viruela dada la vulnerabilidad*

actual de la población mundial frente a ese antiguo enemigo de la humanidad. Materiales y métodos: Se realizó una revisión histórica, cultural y científica, basada en una prescripción médica del siglo XIX para tratar la viruela, para posteriormente comprobar su efectividad investigando en bases de datos electrónicas. **Resultados:** Se logra identificar diversas propiedades fitoquímicas en los ingredientes utilizados en dicha prescripción del Siglo XIX, que afectan los mecanismos fisiopatológicos, desde inhibición de la replicación viral hasta efectos antiinflamatorios, dicha receta es comparada con los fármacos actuales. **Conclusión:** La prescripción fitoterapéutica había sido hasta cierto punto eficaz para el manejo sintomático en el pasado, sin embargo, al contrastarla con los avances de la medicina moderna, se evidencia que la medicina es una ciencia dinámica y que los avances científico-tecnológicos son indispensables para la supervivencia humana. Teniendo en cuenta la posibilidad de un posible brote intencional de este antiguo virus, la comunidad científica no debe bajar la guardia, desarrollando nuevos fármacos y hondando en su tratamiento.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.22>

¹<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>¹

²MD, MSc, PhD. <https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>.

³<https://orcid.org/0000-0001-8335-4370>

⁴MSc. <https://orcid.org/0000-0003-0704-472X>

⁵<https://orcid.org/0000-0001-8275-4399>

⁶PhD. <https://orcid.org/0000-0002-5592-3844>

*Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

**Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Eduardo Andrés Tuta Quintero.
E-mail: eduardotuqu@unisabana.edu.co Teléf. 3204954596
Fax 8615555. Dirección: Facultad de Medicina, Edificio H. Km 7 autopista Norte. Campus universitario puente del común.

Recibido: 10 de marzo 2021

Aceptado: 20 de marzo 2021

Palabras clave: *Fitoterapia, historia del siglo XIX, recetas médicas, viruela.*

SUMMARY

Introduction: *Smallpox threatened the population of American aborigines who were infected as a result of the Spanish conquest, which in the 19th century turned into the main cause of infant mortality worldwide. In America, due to the early scientific knowledge, Smallpox was treated with phytotherapeutic agents; This article makes a historical compilation of a*

*Phyto-therapeutic treatment of the time, contrasting it with the treatments available today, analyzing the possibility of a new outbreak of the smallpox virus, and given the current vulnerability of the world population against that ancient enemy of the humanity. **Materials and methods:** A historical, cultural, and scientific review was carried out, based on a medical prescription from the 19th century to treat smallpox, to later verify its effectiveness by research in electronic databases. **Results:** It was possible to identify various phytochemical properties in the ingredients used in said 19th-century prescription, which affects the pathophysiological mechanisms, from inhibition of viral replication to anti-inflammatory effects, said prescription is compared with the actual medications. **Conclusion:** The phytotherapeutic prescription was to some extent, effective for symptomatic management in the past, however, when contrasted with the modern treatments, it is clear that medicine is a dynamic science and that scientific-technological advances are paramount for human survival. Considering the possibility of a possible intentional outbreak of this ancient virus, the scientific community must not lower its guard, developing new drugs and delving into its treatment.*

Keywords: *Phytotherapy, smallpox, medical prescriptions, 19th-century history.*

INTRODUCCIÓN

La Universidad de La Sabana, localizada en el municipio colombiano de Chía, conserva una colección de recetas médicas de mediados del siglo XIX en el Archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, donadas por el padre Cipriano Rodríguez Santa María. En este artículo se expone una receta formulada para diagnosticar y tratar al enfermo con viruela durante una época caracterizada por la frecuencia en la aparición de infecciones particularmente virales, traídas desde el viejo continente. Debido a que la medicina estaba influenciada por conocimientos de origen español y árabe, se empleaban en las recetas agentes herbarios importados desde España para el mencionado tratamiento.

Virus de la viruela, máquina biológica letal

La viruela es causada por el *Variola virus*, del género Orthopoxvirus; este virus de genoma lineal y aproximadamente 200 genes, sólo infecta a

seres humanos, causando principalmente lesiones en la piel. Se cree que su introducción a los humanos se dio por medio de especies cruzadas de virus que afectan a mamíferos debido a la similitud del ADN con otros poxvirus. La infección inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, transmitida a través de la inhalación de aerosoles. Su evolución a fase papular, de vesícula a pústula, se presenta al séptimo día donde reaparece la fiebre (1). Esta enfermedad ha sido descrita con las mismas características en las recetas utilizadas para el diagnóstico y tratamiento de la viruela hace más de 200 años, encontrados en el Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana.

Inicios de la viruela, antigua enemiga de la humanidad

Ramsés V, cuarto faraón de la dinastía XX, conocida como la última dinastía del Nuevo Imperio de Egipto, se consideró como el primer caso de viruela documentado en el mundo. Posteriormente, con la gran expansión islámica a través del norte de África y España, en los Siglos VII y VIII, fue determinante en la propagación de la viruela al hacerse endémica en áreas pobladas al norte de Europa. El término “Viruela” se comenzó a utilizar en Inglaterra a principios del siglo XVI como equivalente al francés “*Petite vérole*”, con el fin de diferenciarse de la sífilis, debido a que ambas cursan con procesos pustulosos. En Londres, durante el siglo XVII, aproximadamente el 10 % de las muertes anuales eran atribuidas a la viruela (2).

Viruela, enfermedad con una gran historia

Entre los siglos XV y XVIII, la viruela alcanza su mayor auge en Europa, cobrando la vida de más de 60 millones de personas. Voltaire (1694-1778), gran escritor y filósofo francés, triste por la muerte de Luis XV de Francia el 10 de mayo de 1774, exhortó a la realeza por medio de sus cartas a tomar medidas para controlar la viruela (3,4). Con la conquista española, en el arribo a las islas del Caribe en 1492 de Cristóbal Colón (1451-1506), junto a la árida geografía, el clima y el alto número de población indígenas precolombina, lleva a

la pérdida de aproximadamente 56 millones de aborígenes debido a enfermedades infecciosas traídas por los conquistadores, la cuales habían azotado durante siglos a Europa, África y Asia. El sarampión, la influenza y la viruela, entidades desconocidas por el sistema inmunológico de los amerindios fueron responsables del colapso de grandes imperios como el Azteca y el Inca (5-7) Historiadores iberoamericanos resaltan que dicha enfermedad fue un determinante del éxito de la colonización (8).

Variolización

La variolización, a diferencia de la vacunación en donde se inoculaba el cowpox virus, fue empleada durante siglos por la medicina oriental con el fin de prevenir la enfermedad a partir de la inoculación del virus de la viruela. Se conocen novedosas obras científicas elaboradas en el territorio español, que datan entre 1733 y 1800, donde se describen técnicas de variolización, pese al rechazo que se daba por parte del gremio médico conocidos como anti-inoculadores, refiriendo que esta era perjudicial para la salud debido a la escasa evidencia y al riesgo que suponía de infectar a una persona sana. La primer variolización documentada en España fue la realizada por O'Scanlan en Galicia en 1771 (4).

El británico Edward Jenner, tras años de indagaciones metódicas y observar que la población expuesta a los bovinos y por ende al cowpox no sufrían de viruela; decidió en 1798 inocular a al niño James Phipps con material purulento obtenido de una lesión en la mano de una vacunadora, basándose en la hipótesis que este llegaría a desarrollar inmunidad. Tiempo después se reconocería mundialmente su descubrimiento como vacuna, la cual hoy en día es uno de los más grandes hitos de la medicina, y se estima que salva alrededor de 8 a 10 millones de vidas al año (4,5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión histórica, cultural y científica, basada en el documento denominado, «*modo de tratar al enfermo de viruela por un amigo de la humanidad*» conservado en el archivo

histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed Science Direct, Clinical Key y SciELO, utilizando los términos «viruela», «fitoterapia», «history», «fitoquímicos», «history of 19th century»; sin límite de tiempo e idioma inglés y español. Una vez recolectada la información, se realizó una revisión de la viruela, fisiopatología y tratamientos actuales, así como de los avances médicos de los siglos XVIII y XIX en el Nuevo Reino de Granada. Simultáneamente se describieron los fitoquímicos encontrados en la receta y su posible mecanismo de acción en el manejo médico de la viruela comparándolos con el avance científico actual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Propiedades fitoquímicas de la receta

La receta se compone de varios ingredientes comunes y disponibles en aquella época en el Nuevo Reino de Granada, de los cuales podemos identificar diversas propiedades fitoquímicas que posee cada uno de ellos. Los ingredientes y sus propiedades se pueden observar en el Cuadro 1 donde se establece además el posible efecto sobre el curso de la enfermedad y sus síntomas de manera directa o indirecta, lo cual era efectivo en aquella época. Es necesario destacar que el supuesto mecanismo de acción listado en la tabla es solo una especulación histórica más que una sugestión de la verdadera eficacia de la receta.

Receta sacada de autores ingleses, y modo de tratar al enfermo de viruela por un amigo de la humanidad

En la Figura 1 se presenta la publicación de la receta original en Cali, imprenta de Benito Zizero, con fecha 14 de julio de 1840.

Los boticarios, eran encargados de dispensar la medicina y adentrarse en el desarrollo e investigación de nuevos agentes herbarios (23). En el período colonial, la medicina era influenciada por conocimientos empíricos y científicos basados en el desarrollo de agentes fitoterapéuticos de origen animal, mineral o vegetal, siendo esta última la principal materia

TRATAMIENTO CONTRA LA VIRUELA

Cuadro 1

Compuestos e Ingredientes de la receta para el enfermo de viruela

Ingrediente	Nombre científico/ Químico	Compuesto Activo	Mecanismo de Acción
Sales de Inglaterra	Sales de Epsom	Sulfato de magnesio (MgSO ₄)	Inhibe la replicación viral en modelo animal (9)
Sagú	Metroxylon sagu	Fécula y almidón	Características prebióticas protectoras contra infecciones (10)
Clarita de arroz de Castilla	Oryza sativa	Carbohidratos e hidroelectrolitos.	Sustituto adecuado de sales de rehidratación oral (11)
Limonada hervida	Citrus lemon	Flavanonas: hesperetina, naringenina, eriodictyol.	Agentes antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianos (12).
Vino	Vitis vinifera	Fitoalexinas: Resveratrol	Propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuro protectoras (13).
Cataplasma	Curcuma longa	Curcuminoides: diferuloylmethane, demetoxicurcumina	Inhibición de las interleucinas y citocinas proinflamatorias regula las enzimas sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2), lipoxigenasa y xantina oxidasa (14).
Cremor tártaro	Bitartrato de potasio	Bitartrato de potasio	Propiedades antieméticas, purgantes o catárticas (15,16).
Láudano	Opio, vino, canela (Cinnamon loureiroi), Azafrán (Crocus sativus)	Opiáceos, taninos, fenoles, saponinas, alcaloides, entre otras.	El compuesto usado por Paracelso, al contener los compuestos tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, la canela actúa como antiinflamatoria y antiemética y el azafrán, cuenta con propiedades antiinflamatorias y antidepresivas (17-19)
Manteca de cacao	Theobroma cacao	Anandamida, teobromina	Propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y fotoprotectoras en la piel (20).
Aceite de almendras	Prunus dulcis	Vitamina B y alto contenido de zinc	Usado en agentes de protección solar y siliconas volátiles (21).
Espíritu de vitriolo	Ácido sulfúrico	Ácido sulfúrico	No se encuentra una explicación fisiológica acerca de su uso, puede causar graves daños en la salud como intoxicación o quemadura química (22).



Figura 1. Receta para el enfermo de viruela.

Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, carpeta 2. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>.

prima, traída directamente desde Europa. Científicos como Alexander von Humboldt y Aimé Bonpland impulsaron el desarrollo de nuevos agentes herbarios con materia prima autóctona del continente americano, accesibles monetaria y socialmente para la población en general (23).

Viruela en el siglo XX

Después de identificar el éxito de la variolización, la humanidad vio una luz de esperanza y sus esfuerzos se centraron en desarrollar la vacuna; si bien hasta 1939 se suponía que el virus de la vaccinia era derivado del cowpox, en la actualidad su origen aún es incierto (24). Posteriormente, la técnica de la liofilización fue inventada, lo que permitió superar limitaciones como la necesidad de refrigeración y la distribución a lugares lejanos. En 1959 la OMS empezó el programa de erradicación mundial de la viruela el cual fue intensificado en 1967 con vacunaciones masivas (25). El último gran brote de viruela, que se creía era un ataque bioterrorista, ocurrió en 1972 en Yugoslavia, como consecuencia de una precaria cobertura de vacunación; Yugoslavia fue declarada libre de viruela el 9 de mayo de 1972 (26). La erradicación Mundial de la viruela

en 1980 se entiende como uno de los mayores logros del sistema de vacunación. Sin embargo, la vacuna genera inmunidad durante cinco años, y el programa de vacunación para la viruela fue descontinuado dado que producía diversos efectos adversos y a una “no necesidad” de inmunidad a una enfermedad erradicada, es por esto que la población moderna es por lo tanto vulnerable al virus de la viruela (27).

Viruela en el Siglo XXI

Una de las principales preocupaciones en la actualidad es un nuevo brote de viruela, que no pueda ser controlado o se emplee como arma biológica, por esta razón se han priorizado a nivel mundial nuevas investigaciones para el tratamiento de dicha enfermedad, el cual abarca, la vacunación y algunos antivirales. Actualmente, algunos países, han identificado el riesgo de una posible liberación intencional del virus de la viruela, por lo tanto, abastecieron nuevamente sus existencias de vacunas y antivirales (25). Dada la situación mencionada, es de gran relevancia identificar las diversas vacunas y antivirales más conocidos actualmente.

La medicina es una ciencia dinámica, por lo cual estudiar y analizar su trayectoria permite entender la labor de nuestros predecesores,

quienes con herramientas y conocimientos limitados vencieron obstáculos culturales y sociales, junto a epidemias propias de las Américas como la viruela. Es así como podemos ver la evolución de la ciencia médica donde antiguamente se trataba enfermedades como la viruela, con preparaciones caseras de diversas plantas, comparándolas con los tratamientos usados hoy en día, vacunas profilácticas y fármacos antivirales, los cuales son de gran importancia ante una posibilidad de nuevo brote, el cual ha alertado a la comunidad médica internacional (28-30).

Dicha receta, después de revisarla usando los conocimientos actuales, identificamos distintos componentes fitoterapéuticos usados para el manejo del enfermo de viruela, como por ejemplo cataplasma, hecho con Cúrcuma longa, el cual cuenta con efectos fito terapéuticos antiinflamatorios, antioxidantes y analgésicos, por lo cual podría haber funcionado en manejo del dolor incapacitante, producto del proceso inflamatorio de la infección. El aceite de almendras, con altos niveles de vitamina del complejo B y zinc, genera un efecto benévolo en piel y mucosas. Además, la manteca de cacao posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y fotoprotectoras en la piel; la canela, posee propiedades antieméticas, al igual que la sal de tártaro en mujeres embarazadas. A pesar de que en la antigüedad no se conocían los efectos específicos de cada uno de los componentes de la receta, con ella se pudo dar manejo sintomático de manera óptima, teniendo en cuenta el poco conocimiento que se tenía de la enfermedad en el siglo XIX. Sin embargo, este manejo netamente sintomático solo lograba aliviar algunos síntomas y hacer un poco más llevable la enfermedad, pero las cifras de contagios y el número de muertos se mantenía en ascenso, lo que llevó a la humanidad a encaminar sus esfuerzos en la variolización y posterior vacunación, la cual a día de hoy son las herramientas con las cuales contamos para enfrentarnos a aquel virus que, aunque ya erradicado representa una amenaza para la humanidad.

CONCLUSIÓN

Entre los siglos XVIII y XIX se ignoraban o desconocían fundamentos científicos indispensables para el manejo y prevención de la viruela convirtiéndose en una enfermedad devastadora sin discriminación de clases sociales, de esta forma impulsando la investigación, desarrollo de conocimientos y técnicas médicas entre estas la variolización y receta médica para el tratamiento del enfermo con viruela, esta última posee evidencia científica que respalda la efectividad por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antieméticas, antioxidantes entre otras. Por tanto, se puede concluir que la mezcla de agentes fitoterapéuticos en esta receta colonial para el manejo de la viruela había sido hasta cierto punto eficaz para el manejo sintomático, pese a ello no se describe la cantidad ni la frecuencia en la cual debería ser realizado para lograr el efecto deseado, y la ausencia de evidencia sobre contraindicaciones o posibles reacciones adversas en su uso en diversos grupos etarios o pacientes multi-mórbidos, desacredita y dificulta analizar su potencial uso analgésico y competitividad contra medicamentos de la medicina moderna, los cuales han sido también identificados en el presente artículo, teniendo en cuenta la posibilidad de un posible brote intencional de éste antiguo enemigo de la humanidad.

Financiación

El proceso de investigación y publicación fue financiado por las universidades a las cuales están afiliados los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Mike Bray, Mark Buller. Looking Back at Smallpox. Clin Infect Dis. 2004;38:882-889.
2. Díaz O. La viruela y el hombre. Más allá del

- humanismo médico. *Dendra Médica. Rev Human.* 2011;10(1):21-39.
3. White M. La figura de Timoteo O'Scanlan: una revisión. *Cuadernos dieciochistas.* 2016;17:275-296.
 4. Tuells JL. Duro Torrijos. Las Reales viruelas, muerte e inoculación en la Corte española. *Vacunas.* 2012;13(4):176-181.
 5. Morgan AJ, Poland GA. Edward Jenner and the discovery of vaccination—An appeal for the Edward Jenner Museum. *Vaccine.* 2013.
 6. Velázquez L. Reflexiones bioéticas en torno a la historia de las epidemias de viruela. *Bioethics UPdate.* 2018;4:67-79
 7. Escobar-Robledo M, Briceño-Balcázar I, Tuta-Quintero E, Hernández-Pardo A, César Martínez-Lozano J, Osorio-Ruiz AM. Manejo médico de apostemas mamarios durante el siglo XVII en el Nuevo Reino de Granada. *Rev Senol Patol Mamar.* 2021;34(2):66-69.
 8. García U. La implantación de la viruela en los Andes, la historia de un holocausto. *Rev Peru Med Exp Sal Publica.* 2003;20(1).
 9. Mizutani T, Hayashi M, Maeda A, Ishida K, Watanabe T, Namioka S. The inhibitory effects of MgSO₄ on the multiplication and transcription of mouse hepatitis virus. *Jpn J Vet Res.* 1994;42(2):95-102.
 10. Zi-Ni T, Rosma A, Napisah H, Karim A, Liong M. Characteristics of Metroxylon sagu Resistant Starch Type III as Prebiotic Substance. *J Food Sci.* 2015;80(4):H875-82.
 11. Mehta M, Subramaniam S. Comparison of rice water, rice electrolyte solution, and glucose electrolyte solution in the management of infantile diarrhea. *Lancet.* 1986;327(8485):843-845.
 12. Barreca D, Gattuso G, Bellocco E, Calderaro A, Trombetta D, Smeriglio A, et al. Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *BioFactors.* 2017;43(4):495-506.
 13. Artero A, Artero A, Tarín J, Cano A. El impacto del consumo moderado de vino en la salud. *Maturitas.* 2015;80(1):3-13.
 14. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Rev Food Sci Nutri.* 2015;57(13):2889-2895.
 15. Spiller G, Story J, Furumoto E, Chezem J, Spiller M. Effect of tartaric acid and dietary fiber from sun-dried raisins on colonic function and on bile acid and volatile fatty acid excretion in healthy adults. *Brit J Nutrit.* 2003;90(4):803-807.
 16. González Cuesta A. Potassium in the treatment of nausea, vomiting and asthenia in pregnancy. *Ginecol Obstet México.* 1968;(145):535-540.
 17. Dhawan BN, Cesselin F, Raghbir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, et al. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 1996;48(4):567-592.
 18. Khan IA, Aziz A, Sarwar HS, Munawar SH, Manzoor Z, Anwar H. Evaluation of antiemetic potential of aqueous bark extract of Cinnamon loureiroi. *Can J App Sci.* 2014;1(4):26-32.
 19. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):315-319.
 20. Scapagnini G, Davinelli S, Di Renzo L, De Lorenzo A, Olarte H, Micali G, et al. Cocoa Bioactive compounds: Significance and potential for the maintenance of skin health. *Nutrients.* 2014;6(8):3202-3213.
 21. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16(1):10-12.
 22. Behera C, Chopra S, Garg A, Kumar R. Sulphuric acid marketed in water bottle in India: A cause for fatal accidental poisoning in an adult. *Medicolegal J.* 2016;84(2):97-100.
 23. Tuta-Quintero E, Uribe-Vergara J, Martínez-Lozano JC, Mora-Karam C, Gómez-Gutiérrez A, Briceño-Balcázar I. El guaco: un agente vegetal utilizado en el Nuevo Reino de Granada contra los síntomas generados por afecciones del sistema músculo-esquelético. *Rev Colomb Reumatol.* 2021;28(1):52-56.
 24. Esparza J, Nitsche A, Damaso CR. Investigations on the historical origin of the smallpox vaccine. *Gac Méd Caracas.* 2020;128(Suppl 1):S88-S97.
 25. Meyer H, Ehmman R, Smith GL. Smallpox in the Post-Eradication Era. *Viruses.* 2020;12:138.
 26. Ilic M, Ilic I. The last major outbreak of smallpox (Yugoslavia, 1972): The importance of historical reminders. *Travel Med Infect Dis.* 2017;17:69-70.
 27. Merchlinsky M, Albright A, Olson V, Schiltz H, Merkeley T, Hughes C, et al. The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Res.* 2019;168:168-174.
 28. Dupont BM. Réflexions sur le progrès en médecine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 1-0008, 2009. Doi: 10.1016/S1634-6939(15)685957
 29. Vaccines. Centers for Disease Control and Prevention 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines>.
 30. Parrino J, Graham B. Smallpox vaccines: Past, present, and future. *J Aller Clin Immunol.* 2006;118:1320-1326.

Utopía del tratamiento médico de la sordera: un agente cerumenolítico en el período colonial

Utopia of medical treatment of deafness: A cerumenolytic agent in the colonial period

Eduardo Tuta Quintero^{1*}, Ignacio Briceño-Balcázar^{2*}, Julio Martínez-Lozano^{3*}, Sofía Barrera-Murcia^{4*}, Valentina Suarez-Ramírez^{5*}, Óscar Darío Cardozo Garzón^{6*}

RESUMEN

Los indicios acerca del desarrollo del conocimiento sobre la disminución de la agudeza auditiva se remontan hasta la antigua Grecia. Desde entonces, diversos tratamientos se han empleado para tratar dicha discapacidad, centrados en su etiología. Durante el período colonial se empleó el aceite de almendras como un agente eficaz para tratar la sordera. El uso del aceite de almendras en las recetas neogranadinas para el tratamiento de la sordera causada por cerumen impactado es efectivo, seguro e incluso es empleado como cerumenolítico en la actualidad. Sin embargo,

un desconocimiento en la evolución clínica de los pacientes tratados en esa época dificulta llegar a resultados concluyentes.

Palabras clave: Historia, hipoacusia conductiva, cerumen, aceite de Almendras, narcissus.

SUMMARY

The initial development of knowledge about a decrease in hearing acuity goes back to ancient Greece. Since then, various treatments have been used to cure this disability, focusing on its etiology. During the colonial period, almond oil was used as an effective agent to treat deafness. The use of almond oil in New Granada's recipes for the treatment of deafness caused by impacted earwax is effective, safe, and is even currently used as a cerumenolytic. However, a lack of knowledge in the clinical evolution of the patients treated at that time makes it difficult to reach conclusive results.

Keywords: History, conductive hearing loss, cerumen, Almond oil, narcissus.

INTRODUCCIÓN

Desde las más antiguas civilizaciones, médicos y filósofos se han dedicado a estudiar el organismo humano y a entender las diferentes patologías asociadas, entre estas están la anatomía y patología del oído.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.23>

<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>¹

<https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>²

<https://orcid.org/0000-0003-0704-472X>³

<https://orcid.org/0000-0002-3948-8379>⁴

<https://orcid.org/0000-0001-6037-0503>⁵

<https://orcid.org/0000-0002-1754-7745>⁶

*Grupo Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Autor de correspondencia: Eduardo Andrés Tuta Quintero.
E-mail: eduardotuqu@unisabana.edu.co, Teléf: 3204954596.
Fax 8615555. Dirección: Facultad de Medicina, Edificio H. Km 7 autopista Norte. Campus universitario puente del común.

Recibido: 24 de febrero 2021

Aceptado: 4 de marzo 2021

En épocas más recientes, grandes anatomistas como Jacopo Berengario da Carpi y Andreas Vesalio sentaron las bases de los conceptos morfofisiológicos que actualmente se tienen sobre este órgano. Médicos hindúes y bizantinos iniciaron tratamientos y cirugías avanzadas en la vía aérea superior y en los oídos, con escaso éxito, presentando un alto riesgo para los pacientes.

La biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de la Sabana (Chía, Colombia) conserva una serie de diversas recetas médicas donadas por el padre Cipriano Rodríguez Santa María. En este archivo se recopilan conocimientos y prácticas médicas empleadas en el Nuevo Reino de Granada durante los siglos XVIII y XIX, producto de los conocimientos traídos de Europa tras la conquista española, mezclada con los saberes tradicionales de las comunidades autóctonas sobre las propiedades de las plantas propias del nuevo mundo. El objetivo de este artículo es contextualizar una receta formulada para la sordera y analizar a partir de evidencia médica actual la utilidad de los diferentes componentes para tratar esta afección, así como su sintomatología asociada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda documental en el archivo histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada en la Universidad de La Sabana, en la que se encontraron las recetas «Remedio experimentado eficaz pa la sordera» y «Sordera». Simultáneamente, se realizó una revisión de la literatura científica disponible sobre el componente principal de las recetas en estudio. Se utilizaron bases de datos como Scopus, Clinical key, PubMed, Google Académico, sin límite de tiempo y los siguientes términos de búsqueda: *hearing loss, oils, oil almonds, treatment, Oleum amygdalae, Narcissus spp.*

RESULTADOS

Antiguas civilizaciones promovieron el desarrollo del conocimiento de la anatomía y tratamientos de las patologías del oído. En el antiguo Egipto, los papiros *Ebers* describen

fracturas traumáticas de guerra en los huesos temporales, lo que seguramente producía un deterioro de la agudeza auditiva; además, medicamentos para el tratamiento de tinnitus, mareos e hipoacusia fueron objeto de estudio por grandes compendios de farmacología de la época (1). Filósofos griegos dedicados a la medicina, como Hipócrates de Cos (480 A.C. - 397 A.C.) y Alcmaeon de Croton (Siglo VI, A.C.), lograron asociar a la audición como un sistema integrado entre dos órganos, el oído y el cerebro. Empédocles de Agrigento (Siglo V, A.C.) fue el primero en describir la cóclea, ignorando lo indispensable de esta estructura en la audición (1,2).

Antonio María Valsalva (1666-1723) fue uno de los mejores discípulos de Marcello Malpighi (1628-1694), quien se adentró en la investigación de la sordera y su relación con la discontinuidad o deterioro de estructuras internas del oído, como los huesecillos, previamente descritos por Berengario Da Carpi (1460-1530) (1).

Antiguas opciones en el manejo de la sordera

El gran médico y físico italiano Luigi Galvani (1737-1798) descubrió la interacción que se presentaba entre la corriente eléctrica y la masa muscular, sugiriendo posibles utilidades y, por consiguiente, investigaciones de la electricidad en el tratamiento de algunas enfermedades (3). Tras los avances alcanzados en el entendimiento de las patologías del oído durante el siglo XIX, la pérdida de la audición seguía siendo un desafío en el tratamiento de estas. Según el médico alemán Franz Heinrich Friedrich Martens (1778-1805), la sordera era provocada por una parálisis, edema y obstrucción del oído, por lo que la corriente eléctrica sería útil para reactivar el sistema nervioso y revertir la parálisis, sin embargo, no se tuvo éxito alguno en la sordera (3).

Próceres ligados a una condición no discapacitante

Francisco José de Goya y Lucientes (1746-1828) nació en Fuendetodos, España. Desde temprana edad fue reconocido por su gran talento en el arte, por lo que un tiempo después sería nombrado pintor de la realeza española

durante el reinado de Carlos IV (4,5). Goya sufrió quebrantos de salud mientras finalizaba la quinta década de vida, dejando consigo una discapacitante sordera total bilateral, probablemente por causa inflamatoria, vascular o por toxicidad (6,7). Esta condición no fue obstáculo para la realización de sus más bellas y majestuosas obras como «La maja desnuda» y «La familia de Carlos IV», entre otras. Se cree que desarrolló una importante capacidad visual y artística, debido a que era su medio de comunicación con los demás, en compensación con su pérdida auditiva (5). Pasó sus últimos años de vida en un asilo conocido como la Quinta del Sordo en Madrid. Finalmente, se traslada a Burdeos, Francia, muriendo a sus 82 años (7).

Ludwig van Beethoven (1770-1827), gran pianista y compositor alemán, realizó su primer concierto y composición a temprana edad, fijando el devenir de su carrera (8). Presentó en la adolescencia síntomas gastrointestinales, como diarrea sanguinolenta y dolor tipo cólico sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (9). Tiempo después, se inició un deterioro en su capacidad auditiva que le obligaba a comunicarse con un alto tono de voz y, finalmente, por medio de la escritura (10). Beethoven empleó dispositivos como trompetas de oídos, entre otros, con el fin de escuchar sus composiciones musicales, sin embargo, estos no fueron de gran ayuda (8). Existen diagnósticos diferenciales para su pérdida auditiva como enfermedad de Paget, intoxicación por plomo, otitis sifilítica o EII asociada a colangitis esclerosante (8-11). Su discapacidad auditiva no reprimió su talento innato, durante el transcurso de su vida compone sus tan valiosas sinfonías, como la sonata Claro de Luna (8,12).

Manejo de la sordera en el Nuevo Reino de Granada

A continuación, se exponen dos recetas médicas empleadas para el tratamiento de la sordera durante el período colonial.

Remedio experimentado eficaz pa la sordera

Hecharle en el oido tres gotas de aseite de

almendras y tapado con algodón, se destapa a cosa de media hora: y con otros algodones limpios se ba enjugando el aseite asta q quede el oido sin el: luego se saca suavemente la sera q tubiese y se vuelbe a tapar con algodón; y al dia siguiente se refriega con la mano una flor de narsixo y la malita se embuelbe en un panito delgado, y en lugar del algodón se pone, y ce ba remudando por tres a quatro dias.



Figura 1. Receta para la sordera. Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, Carpeta 2, recto 43.

Sordera

Es cosa mui eficaz hechar en el oido 3 gotas de aseite de almendras, y tapado con algodón, se destapa a cosa de media hora de puesto: y con otros algodones limpios se ba enjugando el aseite asta q quede el oido sin el: y luego se saca suavemente la sera q tubiese y se vuelbe a tapar con algodón; y al dia siguiente se refriega con la mano una flor de narsizo y sacando el algodón se pone en su lugar el narsizo, y este se ba remudando por tres a quatro dias. Pero es menester tener cuidado de que no se introduzca en lo interno del oido porque no cuze maíos sordera, como acontece con otros remedios. Pa precaver esto, embuelbale en un pañito ralo, q no impida la virtud del narcizo.

Propiedades fitoterapéuticas de los componentes de las recetas del documento fuente

Se presenta una revisión de las propiedades fitoquímicas de los ingredientes utilizados en las recetas neogranadinas «Remedio experimentado eficaz pa la sordera» y «Sordera».



Figura 2. Receta para la sordera Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, Carpeta 2 (2 PDF).

Aceite de almendras (*Oleum amygdalae*): se prepara de una variedad de almendras y es un oleato de glicerilo que se obtiene del grano seco de este árbol *Prunus dulcis*, empleado en perfumes, esencias, alimentos, medicina, entre otras. Su composición química es rica en ácidos grasos esenciales, vitaminas del complejo B, zinc y proteínas (13,14). Posee propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, hepatoprotectoras, anticancerígenas, hipolipemiantes, entre otras (14-17). Actualmente se utiliza el aceite de almendras solo o en combinación con agua en colirios para aplicar en el canal auditivo externo, ayudando a suavizar y eliminar el cerumen. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para determinar si el tratamiento con cerumenolíticos a base de aceite, a base de agua, solución salina o agua pura son superiores a otros (18).

Flor de narciso (*Narcissus spp*): planta de la familia de las *Amaryllidaceae*, y poseedora de una variedad de especies de narcisos. En la actualidad se conoce su alto contenido de alcaloides como la galantamina, utilizado el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (19,20), que otorgan propiedades antiinflamatorias, antivirales, antifúngicas y anticancerosas, entre otras (19,21,22).

Discusión de la receta médica colonial

Las recetas «Remedio experimentado eficaz pa la sordera» y «Sordera», del archivo histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana, describen el uso del aceite de almendras para sacar suavemente el cerumen impactado que tuviese el canal auditivo externo (CAE) y posteriormente el uso de flor de narciso. Del análisis de la receta se puede inferir que estos procedimientos estaban dirigidos a tratar la hipoacusia conductiva, causada específicamente por cerumen impactado. A la luz de la evidencia actual se reconoce al aceite de almendras como un cerumenolítico, que tiene como función facilitar la extracción del cerumen localizado en el CAE. Además, cuenta con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, hepatoprotectoras, anticancerígenas, hipolipemiantes, entre otras (14-17). Por otro lado, la flor de narciso que se empleaba posterior a la extracción del cerumen ejercía probablemente acción antiinflamatoria en el CAE. A la luz de la evidencia actual, se puede afirmar que los extractos de alcaloides de la familia de plantas *Amaryllidaceae* poseen propiedades antiinflamatorias, antivirales, antifúngicas y anticancerosas (19,21,22).

Definición actual de la hipoacusia por cerumen impactado

La sordera se entiende como pérdida de la audición, y científicamente recibe el nombre de hipoacusia. Puede ser de tipo neurosensorial, afectando al oído interno, específicamente la cóclea; de tipo conductivo, cuando el paso de las vibraciones del oído externo al interno se limita, incluyéndose aquí como etiología el cerumen impactado, y de tipo mixto (3). Las pruebas audiológicas evalúan los umbrales auditivos en el rango de frecuencias en las que se lleva a cabo la comunicación humana, estos umbrales se miden para estímulos conducidos por aire y hueso, lo que va a diferenciar si la pérdida es de tipo conductivo o neurosensorial (23). El tratamiento de la hipoacusia debe estar orientado según su tipo y etiología.

El cerumen, compuesto por queratina descamada, secreciones de las glándulas sebáceas y ceruminosas, cumple una función protectora en

el CAE (24). Sin embargo, cuando se impacta, ya sea por estrechamiento del canal, migración epitelial deficiente o sobreproducción (25), puede causar síntomas como hipoacusia, otalgia, plenitud auricular, prurito, tinnitus y vértigo. Gracias a lo anterior, son necesarias intervenciones para lograr su desimpactación y eliminación; dentro de estas están los agentes cerumenolíticos, la irrigación y la extracción manual (26). Los agentes cerumenolíticos a base de aceite, incluyendo el aceite de almendras, tienen un efecto suavizante, es decir, solo facilitan su extracción y no actúan como un verdadero cerumenolítico. Por el contrario, los cerumenolíticos a base de agua fragmentan el tapón de cerumen hidratándolo e induciendo queratólisis (27).

Una revisión sistemática de Cochrane buscaba evaluar los efectos de las gotas óticas en el tratamiento del cerumen impactado, para esto incluyó gotas a base de aceites (entre estos el aceite de almendras), a base de agua, otros activos como solución salina o agua pura, y ningún tratamiento. De esto se concluyó que no hay evidencia de alta calidad que demuestre que un tratamiento es más efectivo que otro. Sin embargo, se destaca que el tratamiento con cerumenolítico, agua o solución salina es seguro y bien tolerado por los pacientes (18).

CONCLUSIÓN

El uso del aceite de almendras en las recetas neogranadinas para el tratamiento de la sordera, pérdida de la audición o hipoacusia, causada por cerumen impactado era efectivo y seguro, incluso es empleado como cerumenolítico en la actualidad. Sin embargo, no es útil en el tratamiento de otros tipos de sordera en la que están comprometidas estructuras del oído o incluso en las que hay compromiso neurológico, que eran desconocidas en esa época. Sería deseable tener mayor conocimiento acerca de la evolución clínica de los pacientes tratados en esa época para determinar con mayor precisión los beneficios del uso del tratamiento mencionado. Se debe destacar que, en medio de tan incipientes conocimientos y escasos recursos, lograron establecer un método efectivo para extracción de cerumen impactado, lo que permitía mejorar la sintomatología asociada y, por consiguiente,

aliviar la sensación de sordera en los pacientes tratados.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores expresan agradecimiento al doctor Jorge Uribe Vergara por su contribución al entendimiento del contexto histórico.

REFERENCIAS

1. Nogueira JF Jr, Hermann DR, Américo Rdos R, Barauna Filho IS, Stamm AE, Pignatari SS. A brief history of otorhinolaryngology: Otolaryngology and rhinology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):693-703.
2. Hawkins JE. Sketches of otology. Part 1: otology. *Audiol Neurootol.* 2004;9(2):66-71.
3. Lustig LR, Schindler JS. Hearing Loss, in *Current Medical Diagnosis and Treatment 2020*. In: Papadakis A, Mc Phee S, Rabow M, editors. McGraw-Hill; 2020.
4. Museo del Prado, Goya biography, Madrid: Ediciones Minos; 1961.
5. Betlejewski S, Ossowski R. Głuchota a psychika w malarstwie Franciszka Goi. [Deafness and mentality in Francisco Goya's paintings], *Otolaryngol Pol.* 2009;63(2):186-190.
6. Shapiro SL. The fateful illness of Francisco Goya, *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1966;45(6):89-91.
7. Smith PE, Chitty CN, Williams G, Stephens D. Goya's deafness. *Pract Neurol.* 2008;8(6):370-377.
8. Miranda M. Ludwig van Beethoven, el genio de Bonn atormentado por sus enfermedades: su historia médica. [A medical biography of Ludwig van Beethoven]. *Rev*

- Med Chil. 2018;146(1):91-95.
9. Karmody CS, Bachor ES. The deafness of Ludwig van Beethoven: An immunopathy. *Otol Neurotol.* 2005;26(4):809-814.
 10. Saccetti E, Smilde AK, Saris WH. Beethoven's deafness and his three styles. *BMJ.* 2011;343:20.
 11. Stevens MH, Jacobsen T, Crofts AK. Lead and the deafness of Ludwig van Beethoven. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2854-2858.
 12. Kubba AK, Young M. Ludwig van Beethoven: A medical biography. *Lancet.* 1996;347(8995):167-170.
 13. Shi Z, Fu Q, Chen B, Xu S. Analysis of Physicochemical Property and Composition of Fatty Acid of Almond Oil. *Se Pu.* 1999;17(5):506-507.
 14. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16(1):10-12.
 15. Zibaenezhad MJ, Ostovan P, Mosavat SH, Zamirian M, Attar A. Almond oil for patients with hyperlipidemia: A randomized open label controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2019;42:33-36.
 16. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, Manzoli L, Marzio L. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis.* 2007;39(6):530-536.
 17. Mericli F, Becer E, Kabadayı H, Kabadayı H, Hanoglu A, Hanoglu DY, et al. Fatty acid composition and anticancer activity in colon carcinoma cell lines of *Prunus dulcis* seed oil. *Pharm Biol.* 2017;55(1):1239-1248.
 18. Aaron K, Cooper TE, Warner L, Burton MJ. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7(7):CD012171.
 19. Jin Z, Yao G. Amaryllidaceae and Sceletium alkaloids. *Nat Prod Rep.* 2019;36(10):1462-1488.
 20. Nair JJ, van Staden J. Cytotoxicity studies of lycorine alkaloids of the Amaryllidaceae. *Nat Prod Commun.* 2014;9(8):1193-1210.
 21. Tarakemeh A, Azizi M, Rowshan V, et al. Screening of Amaryllidaceae alkaloids in bulbs and tissue cultures of *Narcissus papyraceus* and four varieties of *N. tazetta*. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;172:230-237.
 22. McNulty J, Nair JJ, Bastida J, Pandey S, Griffin C. Structure-activity studies on the lycorine pharmacophore: A potent inducer of apoptosis in human leukemia cells. *Phytochemistry.* 2009;70(7):913-919.
 23. Cunningham LL, Tucci DL. Hearing Loss in Adults. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2465-2473.
 24. Hussain S. Logan Turner's diseases of the nose, throat and ear. 11th edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2016.
 25. Jabor MA, Amedee RG. Cerumen impaction. *J La State Med Soc.* 1997;149(10):358-362.
 26. Schwartz SR, Magit AE, Rosenfeld RM, Ballachanda BB, Hackell JM, Krouse HJ, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Earwax (Cerumen Impaction) Executive Summary. *Head Neck Surg.* 2017;157(3):539]. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(1):14-29.
 27. Hand C, Harvey I. The effectiveness of topical preparations for the treatment of earwax: A systematic review. *Br J Gen Pract.* 2004;54(508):862-867.

Santiago Ruesta, Pionero de la Salud Hispanoamericana

Santiago Ruesta, Pioneer of Hispanic American Health

Leopoldo Briceño-Iragorry



RESUMEN

Se presenta un estudio de la Salud Pública en Venezuela basados en la biografía del Dr. Santiago Ruesta Marco, médico higienista español, exiliado en nuestro país de 1938 hasta su fallecimiento en 1960. Recuento de la situación sanitaria y sus ejecutorias y propuestas.

Palabras clave: *Salud pública, higienista español, ejecutorias, propuestas.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.24>

ORCID 0000-0001-6602-2606

Individuo de Número Sillón VIII Academia Nacional de Medicina de Venezuela
Individuo de Número Sillón XXII de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina
E-mail: lbricenoi@gmail.com

Recibido: 3 de marzo 2021
Aceptado: 22 de marzo 2021

SUMMARY

We present a study of Public Health in Venezuela based on the biography of Dr. Santiago Ruesta Marco, a Spanish hygienist, exiled in our country from 1938 until his death in 1960. Recount of the health situation and his actions and proposals.

Keywords: *Public health, spanish hygienist, actions, proposals.*

INTRODUCCIÓN

“Soy un convencido entusiasta, que la Sanidad sea regida por un grupo rigurosamente seleccionado, que puestas las miras en un ideal común procuren defender su sagrario de los vaivenes de la política. No ignoran ustedes que yo (...) llegué a desempeñar la suprema jerarquía sanitaria en mi país y como era de esperar de todos los que me conocían supe separar mi doble personalidad de político y de sanitario, haciendo en Sanidad no mi personal capricho sino lo ortodoxo, lo que quería y deseaba el grupo..., y cuando por azares políticos me vi obligado a la expatriación, hoy tengo la satisfacción de poder decir que los servicios que yo creé y las normas que yo di se conservan intactas” (1). Esto constituye un fragmento de una carta escrita por Santiago Ruesta Marco en 1943 y dirigida a colegas sanitarios de Venezuela. Así, Gabaldón (2) en 1960 establece que “Santiago Ruesta fue el filósofo de esa gran sanidad que transformó los índices de salud de Venezuela”.

Esta biografía debe considerarse en el contexto del estado de la salud en Venezuela y

la influencia de la Fundación Rockefeller en los primeros años del siglo XX. Efectivamente, durante los primeros 25 años del siglo XX, la salud en Venezuela estaba materialmente en un estado de abandono casi total, de allí las numerosas denuncias entre muchas otras las realizadas a través de la Academia Nacional de Medicina por el Dr. Luis Razetti, a quien destituyeron de su cargo de Secretario Perpetuo de la misma 1924(3).

Luis Razetti (1862-1932) contribuyó definitivamente con el progreso de la medicina venezolana de su época, fue un higienista autodidacta, promulgó campañas contra el alcoholismo, la tuberculosis, la prostitución, las enfermedades venéreas, y el cáncer. En el año de 1918 presidida por él, se creó la Junta de Socorro del Distrito Federal a raíz de la gripe española.

Entre los destacados sanitaristas de la época se destacan, Andrés Herrera Vegas (1871-1948) compañero de Razetti y creador de la Liga Venezolana contra la Tuberculosis; Juan de Dios Villegas (1868-1928) Fundador de la Gota de Leche y sus trabajos en la vacuna antidiftérica; Elías Benharroch graduado en La Sorbona, París en 1923, quien descubrió al anopheles darlingi en 1928 como transmisor del paludismo y fue uno de los pioneros en la lucha contra esta enfermedad en Venezuela. Hecho que permitió su casi total erradicación a principios de los años cuarenta; Luis Gregorio Chacín Itriago (1877-1934), quien realizó cambios importantes en la organización Sanitaria local a través de la Dirección de Sanidad Nacional (1919-1922) y escribió importantes trabajos sobre la Diarreas y Fiebre Amarilla, Peste Bubónica. Considerado por muchos el iniciador de la política sanitaria en el país. Inspector de Hospitales Civiles (1924-1928).

Previó a la fundación del ministerio en 1936, los primeros especialistas contratados para programas públicos de la sanidad nacional eran estadounidenses, funcionarios (o contratados) de la Fundación Rockefeller, según convenio suscrito entre la International Health Division de la Fundación Rockefeller y la Oficina de Sanidad Nacional (que luego se llamaría Sección Sanitaria del Ministerio de Salubridad Agricultura y Cría), instancias administrativas sanitarias del gobierno de Juan Vicente Gómez (4).

La misión de la Dirección de Sanidad-Fundación Rockefeller de lucha contra la

anquilostomiasis estuvo a cargo del médico funcionario de la Fundación, Rolla B. Hill, quien junto con el médico venezolano Elías Benharroch escribieron acerca la Anquilostomiasis y Paludismo en Venezuela (1940), que contribuyó a sentar las bases del conocimiento científico de estas dos enfermedades de alta incidencia en la población del país. Hill regresó en 1952 y dejó un “diario” con observaciones sobre programas del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) y sobre educación médica.

Igualmente participó en estos estudios el ingeniero sanitario Thorndike Saville, también funcionario de la Fundación, quien asesoró al gobierno en la organización de los servicios de ingeniería sanitaria del acueducto de Caracas. De la misma corporación visitó Venezuela en 1927 el médico Robert Lambert, quien dejó un informe sobre los estudios médicos de interés para la historia de esta actividad en el país: Medical Education in Venezuela (1927). También, por esos años, estuvo a cargo de la dirección técnica de la campaña anquilostomiásica y, más tarde, para investigar posibles brotes de fiebre amarilla, el médico John E. Elmendorf, Jr.

En 1933, la Fundación Rockefeller suspendió sus programas en Venezuela, los cuales se reanudaron pocos años más tarde a los inicios del gobierno de Eleazar López Contreras.

¿Quiénes fueron los más notables contratados a través de la Fundación Rockefeller y en qué áreas trabajaron?

En Malariología se destacó Arnoldo Gabaldón, quien becado por la Fundación realizó estudios en la Universidad de Johns Hopkins y en Europa. La División contó con la asesoría de Fred Soper, funcionario de la Fundación, más tarde director de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), y Mark Boyd, destacado malariólogo de Estados Unidos, contratado por esa corporación, quien realizaba visitas periódicas para supervisar el trabajo realizado en la División. El Ministerio envió al exterior, a Costa Rica y la zona del Canal de Panamá, a jóvenes médicos e ingenieros venezolanos para formarse como especialistas malariólogos. Más tarde recibieron su formación en Estados Unidos, principalmente. Según Gabaldón, el personal a su cargo había recibido una buena preparación en universidades norteamericanas de primera,

tales como Johns Hopkins, Harvard, Michigan, Purdue y Texas.

En el campo de la entomología el MSAS inició estudios de peces larvivoros de los ríos venezolanos para los cuales se contrató a Franklin F. Bond, quien con el entomólogo venezolano Pablo Anduze, recogió 8 000 especies que fueron enviadas para su clasificación a las universidades de Michigan y Stanford. También asesoró a Gabaldón, en estos últimos estudios, Lloyd E. Rozeboom de la Fundación.

En la División de Fiebre Amarilla y Peste, ya en 1937, el Ministerio estableció el Servicio Nacional de Profilaxis de la fiebre amarilla contando con la asesoría de Allen M. Walcott, Fredo L. Soper y A. Donovan.

En la División de Tuberculosis destacó José I Baldo y contratados por la Fundación vino a Venezuela el alemán Rudolf Jaffé, considerado el maestro en el campo de la Anatomía Patológica.

Entre los especialistas que vinieron del exterior destacan desde sus inicios los médicos Santiago Ruesta Marco, sanitarista español, y Martin Israel Mayer, médico tropicalista alemán con quien se formó el médico venezolano Félix Pifano. También se contrató para investigar sobre la epidemia de esquistosomiasis al estadounidense J. Allen Scott, funcionario de la International Health Division de la Fundación Rockefeller y a George W. Luttermorse, para el saneamiento de los suelos. Más de 30 años en el ministerio estuvo el médico español Luis Bilbao Líbano. En el área de farmacología fue asesor el médico alemán Sigbert Holz Sultan. Otros José Sánchez Covisa, Jesús Sahagún Torres, Augusto Pi Suñer, Alberto Mateo Alonso y José Ortega Durán.

La División de Higiene Mental, estuvo impulsada por el español Ortega Duran. El psiquiatra de origen rumano José M. Hirsh. El Instituto Nacional de Nutrición, contrato a través de la Fundación al bioquímico alemán Werner Jaffe, al español José María Bengoa, quien organizó las actividades de nutrición a escala nacional, impuso, además la creación de la Escuela de Nutricionistas y Dietistas de la Universidad Central de Venezuela y la Revista Archivos Venezolanos de Nutrición (5).

¿Quién fue Santiago Ruesta Marco?

Este prestigioso médico sanitarista español, había nacido en Zaragoza el 25 de julio de 1899, hijo del farmacéutico Víctor Ruesta Ortigosa y Francisca Marco Ramírez, se licenció en Medicina en la Universidad de Zaragoza en 1922. Durante sus estudios fue agregado al Laboratorio clínico e interno en Otorrinolaringología; también encargado del Laboratorio de análisis del Hospital Provincial y Sanitario encargado de la Sala de Infecciosos del Hospital Militar regional y su primer trabajo como médico fue como dedicado a los accidentes de trabajo en la construcción de un salto de agua en Villalba de la Sierra en Cuenca.



Santiago Ruesta en su juventud

Diplomado en el Instituto Nacional de Higiene (1924) en Madrid; había comenzado sus estudios sobre enfermedades infecciosas y bacteriología en el Hospital Nacional de Madrid. Se gradúa de doctor en la Universidad de Madrid en 1924. En 1926 ingresó por concurso en la recién creada Escuela Nacional de Salud, donde trabaja sobre la epidemia de fiebre tifoidea existente y desarrolla así su gran vocación, estudio y lucha contra las enfermedades tropicales. Asiste a cursos de esa materia en París, Roma y Yugoslavia organizados por la Sociedad de Naciones.



Santiago Ruesta Marco

En 1927 su vida da un vuelco sustancial, es nombrado Inspector de Sanidad provincial, con destino en Huesca (1927-1933), donde desarrolla una gran labor y se vincula con esa región cuando conoce a la que sería su esposa María Dolores -Lolin- Estaún Llanas, de familia oscense y con quien procrea sus cinco hijos, a saber, María Esperanza, María Pilar, Javier, María Dolores y Víctor José.



Ruesta Inspector general de Sanidad

En 1928 presenta el balance logrado en los cinco años de dictadura, donde se ha logrado un resaltante logro en obras sanitarias, la lucha antivérea, la experiencia del Instituto de Higiene, vacunas, cursillos y conferencias de divulgación sanitaria, además de haberse reducido la mortalidad en ese quinquenio de 21,02 al 17,84 por mil.

Presentó la memoria y cuenta de la Inspección Provincial de Sanidad de Huesca en 1930, el reflejo fiel de las actividades llevadas a cabo y la calidad e interés de su contenido se puso de manifiesto en el hecho de ser seleccionada como material de prácticas en la Escuela Nacional de Sanidad. Puso en marcha el Instituto Provincial y la Diputación Provincial. Combatió la fiebre tifoidea en la región de Jaca. Puso en marcha el Boletín del Instituto Provincial de Higiene.

Debido a su excelente labor provincial, en 1931 fue nombrado Inspector General de Sanidad Interior. Fue experto en el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones. Conviene señalar que Ruesta, aunque se declarase un convencido republicano, liberal y demócrata, no militaba en ningún partido político, circunstancia que reforzaba su gran valía profesional (6).

Bajo su dirección, se llevó a término una de las más importantes reformas sanitarias: la creación de los centros rurales de higiene y los centros secundarios de higiene rural con objeto de mejorar la higiene infantil y maternal, control de las enfermedades evitables y mejora de hábitos higiénicos.

En 1933, consiguió la titularidad de la Inspección General de Sanidad. En 1935, en ocasión del Primer Congreso Español Promédico, Ruesta exponía sus ideas sobre política sanitaria al desarrollar una ponencia en la que se ocupaba de la Sanidad Nacional. Consideraba que la medicina preventiva debía ser función del Estado y se tenía que realizar a través de organizaciones sanitarias técnicas de las características de los centros primarios de higiene rural, los centros secundarios y centros terciarios. Su apuesta por el desarrollo de la medicina social era manifiesta, en su opinión era necesario conseguir una eficacia sanitaria en las organizaciones de asistencia social a través de una reforma importante de las mismas.

En enero de 1936, Ruesta es nombrado

Subsecretario de Sanidad y Beneficencia, sin embargo, poco después presenta su dimisión irrevocable, por estar en desacuerdo con el estado político del momento su deseo de desmarcarse de la lucha partidista, ya que él se consideraba un técnico y no un político.

Tras el golpe de estado de 1936, Ruesta continuaba al frente de La Inspectoría General de Sanidad Interior y en 1937 viaja a París en una misión oficial y decide no regresar más a la España republicana, fue separado de su cargo. Y es ese momento el que significó para él el comienzo de su exilio.

El Exilio

Contactado por el Vicecónsul de Venezuela en París (1), Márquez Iragorry, quien le ofreció la posibilidad de ir a Venezuela cuando supo que “el jefe técnico de la sanidad española estaba buscando trabajo”. Ya desde 1936 contaba nuestro país con el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS), creada por López Contreras y además de la asesoría de Tejera, Dominici y Gabaldón y el apoyo de la Fundación Rockefeller. Ruesta llegó al país en 1938, donde se encuentra con Antonio Ortiz de Landázuri, antiguo profesor suyo quien había sido contratado por el MSAS para poner en marcha las unidades sanitarias.

Santiago Ruesta, entonces fue contratado como asesor con funciones de asistencia técnica de la Dirección General de Salud Pública del MSAS de Venezuela y encargado de los asuntos relacionados con la sanidad internacional, en estrecha colaboración con su antiguo maestro Ortiz de Landázuri. Compartieron la responsabilidad de la docencia de la asignatura de Higiene y Medicina Social, en 1938 organizaron la División de Unidades Sanitarias del MSAS, ocupando Ruesta la asignatura de epidemiología. Aportó su experiencia en su vinculación con la Escuela Nacional de Enfermeras de Caracas impartiendo materias relacionadas con la medicina social y la salud pública.

Puso en marcha las unidades sanitarias de Los Teques, La Victoria y Barquisimeto, donde desarrolla un estudio de campo analizando la mortalidad infantil de aquella zona. Entonces señalaba que “todas las causas estaban

condicionadas por factores etiológicos de naturaleza social”. Haciendo hincapié en una acción medica más eficaz.

En 1942 publicó en la Revista del MSAS, desde su perspectiva sanitario-social, la necesidad de la instalación de servicios de higiene materno-infantil.

Fue secretario del Comité que organizó la XII Conferencia Sanitaria Panamericana celebrada en Caracas en enero de 1947. Formó parte del Comité Interino que puso en marcha la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a Gabaldón y Curiel.

Colaboró en la elaboración de un informe en la misma reunión donde expresaba “... debe procurarse el nacimiento y desarrollo de los sistemas de seguro social, que concurren a hacer realidad el derecho de los ciudadanos a la conservación de la salud, el tratamiento de sus enfermedades y su rehabilitación y que les procuren subsidio y otras compensaciones económicas en momentos de mayor necesidad...”



Santiago y Lolín en 1947

Señalaba Ruesta en un informe en 1949, que era necesario “liberar a la medicina de la férula de instituciones destinadas a la previsión y la asistencia social”. Más adelante expresó “la miseria no podía continuar siendo un fenómeno normal, irremediable y permanente; debía existir una justicia social inmanente, en virtud de la cual, la población activa tenía la obligación de sostener a la población pasiva; era preciso llegar a un reajuste económico que permitiese alcanzar a todo ser humano un mínimo nivel decoroso de subsistencia; y como consecuencia de todas estas ideas nacía la seguridad social precedida de los seguros sociales.

El papel de la medicina dentro de esta organización era de complemento, de accesorio para hacer efectiva la justicia social...”.

Ruesta en 1953, definía a la salud pública como el conjunto de actividades que pretenden cuidar y mejorar la salud de los ciudadanos, y a la medicina como la ciencia y arte de prevenir y curar las enfermedades del cuerpo humano y destacaba la vertiente comunitaria de ambas disciplinas “no basta con que los médicos se interesen por igual en la medicina preventiva y curativa, es preciso que sus actividades se proyecten, no sobre el individuo, sino sobre el grupo”. Proponía los estudios no solo de la parte curativa sino preventiva, especialistas en medicina social, o sea reorientar los estudios médicos (7).

Viajero por un mundo que solo le veta España, su pasaporte anota estancias en Argentina, Uruguay, Brasil, Cuba, Trinidad y Tobago, ...o Nueva York, Francia, Suiza; conferenciante y publicista, escribió en diversos diarios y fue muy entrevistado en su especialidad¹.

Vida familiar (8)

Separada la familia desde 1937, quienes se encontraban en el pueblo de Ansó en la frontera con Francia, municipio y localidad de la provincia de Huesca, en la comunidad autónoma de Aragón, se planea un encuentro de los esposos en Pau, localidad francesa cercana a España, ya que no podía pasar la frontera, y Lolín, por sus convicciones logró pasar a Francia.

En la entrevista realizada a María Dolores (8) relata “...el pueblo de Ansó fue importante en la vida familiar y mucho se habló del cuándo mis padres se reúnen en Pau. Allí nos sentimos seguros, allí nació nuestro hermano Víctor -que mi madre se trajo de Pau.



La tía Emilia Ruesta, María Esperanza, María Pilar, Javier (Payuli), María Dolores, Lolín de Ruesta y en sus brazos Víctor

“La vida transcurría en Ansó, los dueños de la fonda eran muy buena gente, el médico del pueblo conocía a Ruesta. Los protegían en todo momento”.

La familia Ruesta-Estaún pudo reunirse en Caracas a finales de 1939. En Venezuela recibió Ruesta la inestimable ayuda de médicos como Antonio Ortiz de Landázuri o el ex rector de la Universidad de Cataluña Augusto Pi Sunyer. Relata María Dolores “Nuestra casa, a pesar de todas nuestras limitaciones, era alegre y divertida. Era sitio de reunión de muchas personas del exilio, había tertulias en las que se hablaba de todo y se recordaba España”. Mi padre nos hablaba de Zaragoza y España en general, sus costumbres, de las fiestas tradicionales, del día de San Lorenzo y las fiestas del Pilar etc.”.

El 14 de abril también era celebrado en familia con un brindis por la tercera República, cuando podía ayudaba a los exiliados españoles, civiles o militares, decía “los exiliados a la postre, se hacen hermanos en el recuerdo y en el dolor de la distancia”.



Santiago y Lolín



Santiago Ruesta 1959

Recordaba las novelas de Pérez Galdó, de Baroja, leía capítulos enteros de El Quijote, admiraba a los hermanos Machado en especial a Antonio, ponderaba la poesía de León Felipe y recordaba a Valle-Inclán. Mostraba gran admiración por Unamuno.

En diciembre de 1959, viajó a España a conocer a su primera nieta, y estuvo en Zaragoza. La ciudad le provocó gran tristeza, le acentuó el desarraigo que produce el exilio.

Santiago Ruesta, murió repentinamente el 31 de octubre de 1960 en Caracas, antes de ver graduado a su hijo Víctor de médico. Lolín Estaún murió en Caracas en 1996, recordando a sus amigas de infancia y juventud.

En una entrevista a Víctor Ruesta Estaún (9), quien vive en Madrid actualmente le preguntaba (sic):

1. ¿Fue tu padre fuente de inspiración?

Si, el sentido del trabajo como única fuente de progreso me hizo estudioso. Ir casi diariamente a su trabajo, a mi salida del colegio, adonde

acudía para regresar con él a casa en carro, me hizo entender que el trabajo y la actitud positiva ante él, era fuente de progreso.

2. ¿Qué te viene a la mente cuando piensas en crecer en tu ciudad natal?

Me viene un sentido de responsabilidad y de imitación de la figura paterna que llegó en España al máximo grado del éxito en su especialidad y en Venezuela se dedicó con entusiasmo a usar sus conocimientos y experiencias en el bien de la salud del país y su progreso. Casi diariamente acudía a su trabajo para irme de regreso con él a la casa, en donde venían también algunos exiliados que vivían en el Paraíso, como don Félix de los Ríos, de ellos aprendí mucho, especialmente de este último quien trabajaba en Venezuela estudiando los períodos de lluvia en Venezuela. De estos nunca oí manifestaciones de rencor hacia los que pudieron haber causado su exilio.

3. ¿Cuáles fueron los tres recuerdos más fuertes de tu padre?

El trabajo y la firme dedicación a este, así como la cultura era un valor importante para él. La lectura me la incentivó mucho, al punto que muy joven leí los Episodios Nacionales, así como las novelas de Pío Baroja. Mi padre tenía un gran sentido de humor, en las sobremesas en la casa

solíamos reírnos y disfrutar de sus puntos de vista sobre diversas situaciones en una forma graciosa, pero al mismo tiempo profunda. Muchas veces, al mediodía bailaba con mi hermana María del Pilar y yo era el encargado de poner los discos.

4. ¿Cuál era la tradición familiar favorita?

SalírenSemanaSantaavisitarlosMonumentos, lo cual hacía para complacer a mi madre que era muy religiosa. Recuerdo que casi siempre después de la visita terminábamos cenando en un restaurante español.

5. ¿Qué recuerdas más de tu padre?

La capacidad y la disciplina en el trabajo y la disposición a integrarse a las tradiciones venezolanas. Deseaba que conociéramos a los venezolanos y sus costumbres, de allí que de niño iba con frecuencia a Valencia, casa de los Barreto Muskus. Allí aprendí a pescar pavones, comer arepas y conocer parte de la Venezuela rural de aquella época.

6. ¿Qué era lo más importante para él?

Lo más importante para él era la familia.

7. En tres palabras para describir a tu padre.

Bondad, trabajo y deseo de éxito. Nunca nos transmitió rencor por haber tenido que abandonar España, más bien quiso hacernos muy venezolanos. En particular conmigo, las excursiones a las que yo asistía como alumno del Colegio San Ignacio, las alababa mucho.

Con la colaboración del Dr. Saul Peña, presidente de la Sociedad Venezolana de Salud Pública (sic) revisamos varios artículos del Dr. Ruesta (10), el primero de ellos: “En este artículo Ruesta planteó un marco referencial en relación con la Medicina Social: La evolución histórica de la medicina, con su división del trabajo: medicina libre y medicina del estado. El antagonismo entre las actividades encaminadas a prevenir y disminuir enfermedades (actividades generalmente encomendadas a los poderes públicos), y aquellas otras encaminadas a curarlos (actividades vinculadas al libre ejercicio de la profesión venezolana)”.

“Hizo una narración desde los tiempos en que las órdenes religiosas se encargaban de las enfermedades hasta que, según la opinión de

los mejores estadistas, la salud constituye un derecho que debía ser garantizado por el Estado, por medio de servicios públicos, en un todo semejante a los de educación, comunicaciones, abastos, policías etc.; todo esto con el fin de que la Medicina Social lograra atender a pobres y ricos igualándolos en el terreno de la enfermedad”.

El segundo trabajo analizado (11): “Este artículo fue una continuación del anterior refiriéndose al auge de la Medicina Preventiva y al desarrollo del Seguro Social. Planteó que el Seguro Social proporcionaría seguridad en el salario a los asalariados dejando fuera a los económicamente débiles; por lo tanto, recomendaba la organización y la instauración de un servicio médico nacional que incluyera la Medicina Preventiva para atender a toda la población, sin ningún tipo de distinción”.

“El autor nos dice que los artículos sobre Salud Pública del momento buscaban que la atención en la salud no fuera individual sino como un complejo sanitario- social que requería la actuación de todas las disciplinas para el mejoramiento de la salud colectiva. Planteaban reducir las distancias que separaba a los privilegiados y a los carentes de obtener una distribución más equitativa de los recursos y de alcanzar un nivel de salud óptimo para la población venezolana”.

“El autor señalaba que debíamos vencer las dificultades para llegar a la integración de todos los servicios sanitarios, buscando que la medicina del futuro fuera de prevención”.

Otro artículo (12) analizado: “Un informe para demostrar que la relación de la presencia o ausencia del padre, ingreso y sostenimiento familiar, jugaba un gran papel en la morbilidad y mortalidad infantil. Para la recolección de datos se sugirió el empleo dentro de la tarjeta de defunción de menores de un año (en su cara posterior) registrar a los niños abandonados, no abandonados y huérfanos. Al cabo de un año se analizarían los datos y se establecerían los coeficientes (Administración para la organización de los Servicios de Salud)”.

El siguiente artículo analizado (13): “Este artículo planteó que Venezuela había sido pionera en relación con otros países en el proceso de integración de los servicios sanitarios correlativos y dialécticos de la Sanidad Integral. Ruesta nos

señaló también la tesis que la salud presentaba tres aspectos, de defensa, promoción y restitución, los cuales debían considerarse simultáneamente por el administrador sanitario”.

“En esta publicación se habló que la integración de la salud en Venezuela era satisfactoria en lo que se refería a las luchas contra la tuberculosis, lepra, paludismo, buba y enfermedades venéreas. También decía que Venezuela se encontraba en dificultades en materia de Higiene Materno-Infantil e Higiene Escolar, por no existir en todos los casos una integración administrativa previa con las maternidades, hospitales de niños y otras instituciones curativas”.

El siguiente artículo (14): “En este trabajo el autor habló sobre las características del Seguro Social en Venezuela para la época, comenzó diciendo la fecha cuando fue instalado (1944), comentándonos que el Seguro Social estuvo limitado a los riesgos de enfermedades y accidentes no incluyendo a trabajadores agrícolas, trabajadores a domicilio, trabajadores domésticos, trabajadores temporeros, trabajadores que prestaban servicios a varios patronos ni personas que realizaban labores en servicios o establecimientos públicos”.

“Narró también que para ese momento no se habían establecido los seguros para la vejez, invalidez, muerte y paro forzoso; el propio asegurado se veía limitado en su protección”.

“En el artículo el autor planteó como recomendaciones o soluciones: Aumentar la cuota obrero - patronal y Absorción del déficit experimentado por el Instituto de los Seguros Sociales por el Estado, con carga a las rentas nacionales. Sin embargo, aún con estas soluciones el autor nos decía que fue insuficiente y por lo tanto el MSAS y el Seguro Social debían encontrar fórmulas que permitieran resolver el problema. La seguridad económica no estaba cubierta y el Seguro Social, que era el llamado a cubrir esa necesidad, se encontraba frenado en su expansión por la abrumadora tarea de organizar y sostener unos servicios médicos que bien podían ser encomendados al MSAS”.

El último artículo analizado publicado en 1949 (15): “En este artículo se reseñaron las actividades orientadas hacia una cooperación sanitaria internacional en materia de salud pública

y las diferentes organizaciones encaminadas a esas actividades, tales como: la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP) creada en Washington 1902, la Organización Internacional Higiene Pública de París (OIHP) creada en Roma 1907, la Organización de Higiene de la Sociedad de las Naciones (OHSN)”.

“Estas organizaciones tuvieron atribuciones consultivas, pero estaban totalmente desprovistas de autoridad ejecutiva. Después surgieron: La Administración de Naciones Unidas para obras de socorro y reconstrucción (UNRRA)”.

“En 1943 se creó una comisión con prestigiosos sanitaristas para la constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En 1946, por una acción conjunta basada en el mutuo consentimiento de las autoridades competentes expresado por las organizaciones interesadas se creó la OMS”.

“A Venezuela se le concedió el honor de formar parte después de dos años de copiosa labor en dicha organización rindiendo luego cuentas en la Primera Asamblea Mundial de la Salud celebrada en junio de 1948”.

Conclusiones: Santiago Ruesta y la Salud Pública venezolana

Santiago Ruesta, desde su filosofía sanitaria integral y su puesto de asesor técnico del MSAS, tuvo una influencia importante en el desarrollo de la salud pública venezolana y contribuyó a su proyección internacional.

Con su trabajo a nivel de elevada competencia, contribuyó con eficacia a establecer firmemente las bases para la comprensión de la dinámica de transmisión de las enfermedades infectocontagiosas, dentro de un amplio marco antropológico, con profundas consideraciones interdisciplinarias en relación con los complejos problemas vinculados con estas dolencias. Analizó la patología regional venezolana que estructura nuestras endemias rurales, y por ende nuestros principales problemas de salud pública.

Asimismo, favoreció el desarrollo de las unidades sanitarias como ejes de la organización sanitaria que proponía, impulsor de las regiones sanitarias; en la creación de la Revista Unidad Sanitaria y la creación en 1952 de la Sociedad

Venezolana de Salud Pública, por los demás débiles y por los demás desasistidos.

Ruesta siempre estuvo pendiente, particularmente por los que viven la enfermedad en el abandono y la soledad.

Toda esta actividad la realizó en su condición de exiliado. Se nacionalizó venezolano, y tuvo que asistir al derrocamiento de la joven democracia, que conllevó a la falta de continuidad de sus proyectos que provocaron en muchas ocasiones el desánimo de nuestro personaje. Creyó que con la caída de la dictadura su proyecto seguiría en marcha, pero el pulso entre la medicina preventiva y medicina curativa se iba a decantar en favor de la segunda y así se sucedió un cambio local e internacional en la orientación de la organización sanitaria venezolana.

Pocos días antes de su fallecimiento participaba en un Seminario organizado por el Ministerio de Sanidad para debatir una reforma en el modelo de asistencia médica de Venezuela (14). Se estudiaba la oportunidad de crear un Servicio Sanitario Nacional donde se integrasen todos los servicios sanitarios. El hospital desplazaba a las unidades sanitarias (propuesta rechazada por Ruesta), todo se oponía a la propuesta de nuestro biografiado. Dejo por escrito su opinión "...quiero dejar a salvo mi responsabilidad en lo que atañe como Asesor de la dirección de Salud...". Este deseo se consideró "la última voluntad sanitaria de tan distinguido y eminente higienista y en cumplimiento de ella se publicó la intervención" (14).

REFERENCIAS

1. Bernabeu Mestre J. Trabajo realizado dentro del proyecto de investigación DGIYTPB98-1479-C02-02 josep-bernabeu@ua.es
2. Gabaldón A. Ministro de MSAS. Palabras con motivo de la muerte de Santiago Ruesta 31 de octubre de 1960.
3. Briceño-Iragorry L. Pioneros, hitos, logros y desafíos durante el gobierno de transición. En: Colección Razetti. Caracas: Edit. Ateproca; 2020; XXIII:313-351.
4. Texera Arnal. Experticia extranjera en el MSAS de Venezuela (1936-1958) Bitácora-e Revista electrónica Latinoamericana de Estudios Sociales, Históricos y Culturales de la Ciencia y Tecnología. 2014; ISSN: 2244-7008.
5. Archila R. Historia de la Sanidad en Venezuela Imprenta Nacional 1956:117.
6. Entrevista a J M Bengoa 11 de noviembre de 2002 Alicante España (referencia No 1).
7. Cardozo Soto T. Semblanza de tres figuras que contribuyeron al desarrollo de la medicina en Venezuela: José Sánchez Covisa, Jesús Sahagún T y Santiago Ruesta Marco. Rev Soc Ven Hist Med (SOVEHIME). 1999;40/50:66-69.
8. Fernández Clemente E. Santiago Ruesta Marco, higienista aragonés en el exilio. Trebede. 2000;45:37-41.
9. Entrevista a Ruesta Estaún Víctor, Madrid 2021.
10. Ruesta Marco S. Medicina Social, US 1949;III(enero-febrero):5-11.
11. Ruesta Marco S. Medicina Social, US 1949;III(marzo-mayo):86-84.
12. Ruesta Marco S, Rísquez Iribarren R, Figueroa E. El factor ilegitimidad en la mortalidad infantil. US 1944;(agosto-setiembre)7-8-9: 219221.
13. Orellana D, Castillo Rey F, Angulo A. Desarrollo y perspectivas de la integración Sanitaria en Venezuela. Rev MSAS. 1952;VI(29):135-144.
14. Ruesta Marco S. La ampliación del Seguro Social y la Salud Pública. Rev MSAS 1960;4:219-224.
15. Ruesta Marco S. Sanidad Internacional US. 1949;III:142-175.

Procesos de Co – adaptabilidad en familias de la Organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá

Co-adaptability processes in families of the Organization Aldeas Infantiles SOS Bogotá

Andres-Sebastian Gamboa-Aldana¹, Nidia-Johanna Bonilla-Cruz², Jesús Forgiony-Santos^{3*}, Luz-Stella Rojas-Galvis⁴

RESUMEN

Introducción: La organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá ha experimentado cambios en su funcionamiento mediante la implementación de la Ley 1098 del 2006, estos cambios en el cotidiano fueron entendidos por sus miembros desde la pérdida del modelo de la organización y de la figura de madre de acogida, lo que genera narrativas saturadas que imposibilitan la emergencia de Mecanismos y Procesos de Coevolución. **Objetivo:** Favorecer procesos adaptativos en las familias con el fin de movilizar narrativas dominantes en los actores participantes de la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá y el desarrollo de mecanismos Coevolutivos. **Métodos:** La metodología utilizada fue de orden cualitativo, desde un enfoque investigación/intervención de segundo orden, con la participación del sistema social Aldeas Infantiles

SOS Bogotá, y sus sistemas miembros. Se realizaron cinco escenarios conversacionales reflexivos. En el análisis de la información se construyen las categorías de análisis, entrecruzando los mecanismos y procesos de coevolución, con los conceptos metodológicos del macroproyecto de narrativas. **Resultados:** Los resultados dan cuenta de cómo los relatos alternos permitieron resignificar la experiencia vivida frente a acontecimiento de la implementación de la ley 1098 de 2006. **Conclusión:** El sistema Aldeas Infantiles SOS Bogotá y sus sujetos miembros, posibilitaron crear apertura en un momento coyuntural de su historia de vida como sistema social creando la emergencia de relatos alternos, que permitieron la aparición de los mecanismos y procesos de la coevolución, facilitando los procesos de Co - adaptabilidad en el cotidiano, en la resignificación de la experiencia frente a acontecimientos particulares y posibilitando procesos Coevolutivos.

Palabras clave: Formas de ser familia, narrativas, coevolución, consultoría sistémica, construccionismo, complejidad.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.25>

ORCID: 0000-0002-6365-6942¹

ORCID: 0000-0003-3375-4303²

ORCID: 0000-0002-2686-7679^{3*}

ORCID: 000-0002-8974-6428⁴

¹Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Barranquilla – Colombia. E-mail: a.gamboa@unisimonbolivar.edu.co

²Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia. E-mail: n.bonilla01@unisimonbolivar.edu.co

³Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia. E-mail: j.forgiony@unisimonbolivar.edu.co

⁴Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia. E-mail: l.rojas@unisimonbolivar.edu.co

***Autor de Correspondencia:** Jesús Forgiony-Santos, Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia. E-mail: j.forgiony@unisimonbolivar.edu.co

Recibido: 6 de agosto de 2020

Aceptado: 30 de abril 2021

SUMMARY

Introduction: *The organization Aldeas Infantiles SOS Bogotá has changed in its operation through the implementation of Law 1098 of 2006, these daily changes were understood by its members since the loss of the model of the organization and the figure of a foster mother, which generates saturated narratives that make the emergence of Coevolution Mechanisms and Processes impossible.* **Objective:** *To favor adaptive processes in families to mobilize dominant narratives in the participating actors of the organization Aldeas Infantiles SOS Bogotá and the development of Co-evolutionary mechanisms.* **Methods:** *The methodology used was qualitative, from a second-order research/intervention approach, with the participation of the Aldeas Infantiles SOS Bogota social system and its member systems, five reflective conversational scenarios were carried out. In the analysis of the information, the categories of analysis were constructed, interweaving the mechanisms and processes of co-evolution with the methodological concepts of the macro-project of narratives.* **Results:** *The results show how the alternate stories allowed to resignify the lived experience facing the development of the implementation of the 1098 law of 2006.* **Conclusion:** *The Aldeas Infantiles SOS Bogotá and its members, made it possible to create openness in a conjunctural moment of its history of life as a social system, creating the emergence of alternate stories, which allowed the appearance of the mechanisms and processes of coevolution, facilitating the processes of Coadaptability in everyday life, in the resignification of experience in the face of particular events and enabling Coevolutionary processes.*

Keywords: *Ways of being family, narratives, coevolution, systemic consulting, constructionism, complexity.*

INTRODUCCIÓN

El presente artículo es derivado de la investigación denominada Mecanismos y procesos de coevolución en la construcción narrativa de ser familia en Aldeas Infantiles SOS Bogotá, en el marco del Macro – proyecto Historias y Narrativas Familiares en Diversidad de Contextos. Actualmente se ve la necesidad imperiosa del acompañamiento profesional a familias en contexto de organizaciones que afrontan situaciones de crisis, ello en relación con dificultades conjuntas de acomodación

y adaptación (1), frente a posibles eventos externos o internos que les exigen nuevos desafíos antes no vividos, ya que en muchas ocasiones al no haber enfrentado esto antes y al ser cambios no esperados, no visibilizan sus recursos o herramientas para poder superarlos, creándose un estancamiento de los procesos de autorregulación y autoorganización que mantienen el problema (2).

Por lo anterior se comprende la importancia que tienen estos procesos de consultoría sistémica en organizaciones como esta, ya que posibilita que los actores sociales pertenecientes a la misma, y las familias que están inmersas en estos contextos, generen procesos de flexibilidad frente a diversas situaciones que los puedan trascender como sistema, facilitando un proceso metaobservacional por parte de los investigadores – interventores, en constante comprensión, retroalimentación e intervención conjuntamente con dichos actores sociales, que posibilite la reacomodación de las narrativas y dinámicas interaccionales y permitan procesos de Coevolución. Es por ello, que este artículo pretende ampliar la perspectiva en relación con el favorecimiento de los procesos adaptativos en las familias con el fin de movilizar narrativas dominantes en los actores participantes de la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá y el desarrollo de mecanismos coevolutivos (3).

Asimismo visibilizar esta particular forma de construcción de familia, en Aldeas Infantiles SOS Bogotá dentro de dichos procesos de Coevolución, permite comprender como familias construidas desde la diversidad logran realizar procesos de adaptación conjunta frente a diferentes situaciones que les generan problemas, partiendo de sus procesos de vinculación previo, enfatizando en que estas familias no se construyen desde lo biológico, y que la misma construcción del vínculo inicial requiere un proceso de coevolución.

En el proceso implicó conocer las comprensiones de la modelización sistémica, en relación con las subjetividades de los investigadores / interventores, así como las comprensiones del fenómeno de investigación y la forma de comprender el problema, partiendo del análisis de los diversos niveles de observación de los escenarios conversacionales reflexivos, del grupo

de investigación – intervención y de docentes que orientaban la investigación, comprendiendo conjuntamente en un escenario conversacional reflexivo, como las narrativas y las acciones que responden a estas y que las construyen, deben incluir las voces de todos los miembros del sistema para acomodarse en relación al evento de la incorporación de la ley de Infancia, resignificando la experiencia y facilitando la emergencia de relatos alternos, entendiendo así esto como un proceso de coevolución, tomando un rumbo la investigación – intervención desde estas nuevas comprensiones e incorporando la coevolución como proceso.

En dicho punto, cobra relevancia la historia del ciclo vital de la organización Aldeas Infantiles SOS como sistema social, y los procesos que emergen en ella de manera contextual. Esta nace al nivel mundial en el año 1949 en Austria, en respuesta a las necesidades afectivas y de protección de los Niños, Niñas, Adolescentes y Jóvenes (NNAJ) huérfanos de la segunda guerra mundial, creando su propio modelo de construcción familiar que incluye la figura de la madre SOS, como cuidadora de estos y como persona que suple dichas necesidades hasta su mayoría de edad o independencia, tomando estos NNAJ la connotación de hijos y hermanos de acogida, permaneciendo la madre SOS cuatro semanas en continua convivencia en una Aldea con múltiples casas de madres SOS, con un solo fin de semana libre al mes.

Puntualizando en la Aldea de Bogotá – Colombia, y en la forma de narrar y narrarse estas madres SOS, se comprenden y las comprenden como “Madres de Acogida”, significado que nace en la interacción de la historia de vida de la organización como sistema social, emerge de las narrativas de los NNAJ y responde a los procesos de establecimiento de relación y vinculación dentro de la misma Aldea, en la relación Madre Acogida - Hijos de Acogida, y fuera de la misma, puesto que el vínculo trasciende el espacio de la Aldea, convocándose en diferentes contextos y etapas de la vida de estos hijos, resignificando roles según estas etapas, y emergiendo diversos roles familiares como lo son el de abuela y nietos.

Además de las Madres de Acogida y los hijos de acogida, existen diversas figuras como la tía de acogida, la cual cuida a estos NNAJ

alternando a la madre de acogida, empezando muchas madres de acogida como tías, un equipo pedagógico compuesto por un equipo de diferentes profesiones sociales y pedagógicas que están disponibles en la Aldea para responder a las diferentes problemáticas que puedan afrontar estas familias (4), y un equipo administrativo que se encarga de las acciones directivas de toda la Aldea.

MÉTODO

El carácter de la investigación, se desarrolló desde intervención, bajo una perspectiva cualitativa de segundo orden; nace por la necesidad del contexto y sus sujetos miembros por incorporar narrativas y acciones de cambio a las familias del sistema de la Aldea frente al fenómeno de la introducción de la ley (1098 de 2006), ley de infancia y adolescencia, ya que la organización entendía resistencia y falta de procesos de ajuste, crisis y adaptación en relación con la reglamentación, por parte de los sujetos miembros de la misma Aldea, sus dinámicas interaccionales y narrativas correspondientes que deben cumplir como operadores amparados por Instituto colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), es así como, toma sentido el objeto de estudio frente al comprender los procesos y mecanismos de coevolución que emergen en la construcción narrativa de los miembros de Aldeas Infantiles SOS Bogotá, con el fin de favorecer procesos adaptativos en las familias (5).

Lo anterior responde en coherencia al análisis desarrollados sobre las narrativas obtenidas a través de las sesiones de acompañamiento (entrevista, diario de campo y bitácora) con los actores sociales de Aldeas Infantiles SOS Bogotá, que facilitan la comprensión y entendimiento de los actos y experiencias asociados a la intencionalidad de los sujetos miembros de Instituto colombiano de bienestar familiar ICBF, y viceversa, se encuentran inmersos en la simbología que se desprende de la cultura particular de su contexto, construyendo una postura, basada en: creencias, deseos y premisas que están presentes en las narraciones de estos como sujetos; partiendo de este conocimiento de su contexto y cultura, acogen creencias determinadas, generando diversos

significados (6).

Este tipo de disposiciones culturales podrían atribuir características dominantes, en donde sus actores sociales se movilizan desde narrativas que direccionan sus vidas, siendo en ocasiones restrictivas sobre sus vidas. Las narrativas dominantes que emergen en contextos particulares han sido funcionales para la solución de problemáticas en situaciones conocidas en el mismo contexto. Pero, cuando los sistemas sociales se confrontan a eventos que responden a una realidad diferente a la suya, estas incorporan nuevos elementos como contextos, personas y posturas (7), que dan cuenta de otra forma de sentir o significar las situaciones, generalmente estas entran a privilegiar las formas conocidas y a ignorar o deslegitimar las de los otros, pese a que las formas conocidas pierdan funcionalidad frente a los nuevos retos que exige esta nueva situación, creando estancamientos que no permiten generar adaptación.

Como estrategia de actuación en la intervención (8), se adoptó el volver a contar lo que no se contó y volver a contar lo que sucedió, en este sentido se permitió traer aspectos que nutrieron y movilaron las situaciones de malestar, enriqueciendo la narración, develando nuevas formas de resolver los acontecimientos. Estos nuevos relatos están siempre presentes, pues incluyen una gama de sucesos como sentimientos, intenciones, pensamientos, acciones, entre otros, que el relato dominante no tiene (9).

La forma en la cual se planteó el conocer, entender y movilizar los relatos dominantes fue a través de Performance, el cual se considera como una herramienta que nos permite comprender los sentidos y significados de las narrativas, un acto de dramatización donde los participantes representan lo establecido en un guion (10), pero también consiste en una transformación, un desplazamiento en el que se reelabora, recrea e interpreta lo relatado o escrito; los experimentos mentales, es decir, que permite amplificar la experiencia humana por medio de ejercicios que facilita exteriorizar aquello que hace parte de la vivencia desde lo personal y se liga con las construcciones interaccionales del contexto al que se hace parte (11).

En coherencia con lo anterior para la construcción del diseño de dichos escenarios de

investigación / intervención, se realizó de cinco escenarios conversacionales reflexivos, articulando tres escenarios en el proceso de Pre – diseño, y dos más en el proceso de diseño del método mismo, puesto que gracias a la modelización sistémica, las comprensiones y movilizaciones obtenidas en los tres primeros escenarios dentro del estado del arte testimonial, permitieron enfatizar en los escenarios cuatro y cinco, en la relevancia de favorecer procesos adaptativos en las familias con el fin de movilizar narrativas dominantes en los actores participantes de la organización.

Los escenarios conversacionales reflexivos (12) se iniciaron con la convocatoria a tres madres de acogida, se empleó la técnica del Laberinto del recuerdo y la narrativa conversacional; el segundo escenario conversacional reflexivo convoca a tres profesionales del equipo pedagógico de la organización, utilizando la técnica del Laberinto del recuerdo y la narrativa conversacional. El tercer escenario convoca a cinco jóvenes pertenecientes a la organización, se utilizó las técnicas del Laberinto del recuerdo, el cadáver exquisito, y la narrativa conversacional; el cuarto escenario conto con la participación de una madre de acogida, un miembro del equipo pedagógico, donde se aplicaron las técnicas de la metáfora, rompecabezas, y la narrativa conversacional; y el ultimo escenario conversacional reflexivo convoca a un joven, una madre de acogida donde se utilizando la técnica del performance, video foro, y la narrativa conversacional.

En cada uno de los escenarios siempre jugó un papel determinante el rol del investigador / interventor, puesto que este genera un nivel de comprensión más amplio frente al problema, siendo que en estos escenarios, uno o varios profesionales entran desde el conocimiento académico y/o profesional, estos conjuntamente se permiten durante los encuentros visibilizar los recursos que tiene la familia para afrontar estos problemas, comprender las soluciones intentadas y plantear soluciones conjuntamente construidas desde la perspectiva, necesidades, sentires y a partir de la construcción narrativa de todos y cada uno de los participantes, generando soluciones contextuales y particulares que facilitan cambios perdurables en el tiempo.

Una de las comprensiones mas grandes que se realiza en el mismo proceso de modelización sistémica, está implícito en los procesos meta-observacionales de la metodología cualitativa de segundo orden y que responde a la perspectiva epistemológica de este trabajo, el cual tiene un desarrollo durante todo el trabajo, pero que emerge específicamente en la construcción del diseño metodológico, en el análisis de los primeros escenarios conversacionales construidos, fue entender en rol relacional y la corresponsabilidad de cada uno de los actores de la organización, la necesidad de visibilizar la voz y acciones de todos y cada uno de los actores para una construcción conjunta de las soluciones frente al evento que requería un proceso de movilización del relato construido por las familias de la organización, el equipo pedagógico, el equipo administrativo y el personal de ICBF.

Categorías de Análisis

En relación con las categorías de análisis, estas ahondan en el concepto de Coevolución, retomando para ello los mecanismos y procesos inmersos en estos, por los cuales se desarrolla dicho proceso, entrecruzándolos con la identificación de los conceptos metodológicos inmersos en el relato conversacional de los actores de la organización, que se derivan de la línea de investigación de narrativas en diversidad de contextos de la Universidad Santo Tomás, Bucaramanga-Colombia; por medio del análisis de estas se puede comprender la organización de la realidad construida desde el lenguaje en los diferentes sujetos del sistema social que propende a procesos Coevolutivos.

Los conceptos metodológicos del macroproyecto de “Historias y narrativas familiares en diversidad de contextos”, son retomados desde su redefinición por el libro, “Narrativa conversacional relatos de vida y tramas humanas” (11), donde se adoptaron conceptos claves como, Historia que implica la comprensión de las narrativas dominantes significadas desde una historia compartida al nivel colectivo; Memoria, proceso que articula la experiencia narrativa emergente mediante diversos ángulos particulares y propios; Relato alterno, proceso que a la historia la deconstruye y la cuestiona, releva, articula, valida y legitima la memoria con

base para la construcción de un nuevo relato.

Asimismo, se contemplaron los mecanismos de la coevolución reconocidos en las narrativas de los participantes, que se comprendieron desde la Especificidad, entendida como la presión que ejercen sujetos del sistema, o externos a este sobre rasgos específicos de un sujeto particular miembro del sistema de la organización o cualquiera de sus subsistemas; Reciprocidad, requiere que dos o más sujetos participantes del sistema evolucionen conjuntamente, entendiendo que en la relación o vínculo construido debe existir una correlación; Simultaneidad, proceso requiere que las narrativas de dos o mas participantes de un sistema social evolucionen en el mismo período de tiempo, teniendo una relación implícita el proceso de ciclo vital en el que se encuentran los participantes frente al ciclo vital del sistema (12).

Análisis de la Información

Entendiendo en este proceso dentro del análisis de información que, visibilizar los mecanismos de la Coevolución en familias constituidas por medio de modelos de construcción de familia, permite tener un panorama más amplio de las relaciones y vínculos familiares, que se constituyen desde procesos de adaptación conjunta para la inclusión de alguno de sus miembros y no de la forma de procreación biológica. Las comprensiones son retomadas a través de una lectura dispendiosa de las narrativas plasmadas en las transcripciones de los cinco escenarios conversacionales reflexivos (13).

En concordancia se desarrolló una primera matriz que permitió identificar dentro del relato de los participantes los mecanismos y procesos de coevolución, como ejercicio comprensivo, y una segunda matriz de análisis, que permitió comprender transversalmente a través de los conceptos del macroproyecto, los mecanismos y procesos de coevolución, dentro de las narrativas de los participantes para dar cuenta de procesos de coevolución en los escenarios conversacionales reflexivos (14).

Con ello se logra observar dentro del proceso de interacción conversacional y la continuidad de los escenarios, como la intervención de los investigadores / interventores, dentro de

la experiencia vivida de los actores a través del reconocimiento de los mecanismos de coevolución, dan cuenta de adaptaciones conjuntas a los acontecimientos, vividos frente a la implementación de la ley 1098 de infancia y adolescencia, movilizandolos cambios dentro de la organización.

RESULTADOS

Los resultados más representativos se sustentan y explican desde la comprensión y análisis de cada una de las matrices de análisis construidas en relación con los conceptos propios de las narrativas dominantes en los actores y el desarrollo de mecanismos coevolutivos, frente al evento de la incorporación de la ley 1098 de 2006, ley de infancia y adolescencia, el cual requiere acomodación de las dinámicas y narrativas de sus participantes de forma conjunta (15,16).

Por ello se diseñaron y realizaron múltiples análisis de las unidades hermenéuticas obtenidas de manera deductiva obteniendo en relación con el mecanismo de coevaluación dimensiones como la especificidad, reciprocidad y simultaneidad, entrecruzado con los procesos de coevaluación, siendo estas: potencial de acción, valencia, capacidad de adaptación, siendo estos:

Resultados del proceso Coevolutivo desde la especificidad

En la categoría de Especificidad, devela que efectivamente existen procesos en los que varios sujetos del sistema Aldeas Infantiles SOS Bogotá se encuentran bajo presión de otros miembros del mismo sistema y de otros sistemas sociales humanos generando capacidad de adaptación mutua.

Comprendiendo que el proceso de acogida parte de la que incorpora un nuevo miembro en la familia ejerciendo presión en rasgos específicos a los AJ (Adolescentes y Jóvenes), estas presiones son ejercidas en primera instancia por la madre de acogida y su nueva familia, a posterior por el equipo pedagógico y las figuras directivas de la organización, entendiéndose que dicho modelo de construcción familiar requiere que las familias SOS tengan un proceso continuo de adaptación,

por medio de la disposición activa de las figuras de madre de acogida para iniciar dicho proceso y el potencial de valencia de los AJ (17) para responder a sus demandas de acomodación, normas, narrativas de ser familia y dinámicas familiares.

Por otro lado, los eventos que Aldeas Infantiles SOS como sistema social humano, afronta continuamente y ha afrontado a lo largo de su historia de ciclo vital (diversas problemáticas), requiere constantemente que los miembros de los sistemas en relación que se Inter - juegan cada vez, desarrollen múltiples presiones a rasgos específicos de sus sujetos, y que así se generen acomodaciones conjuntas por consiguiente, las madres de acogida en relación a la presión ejercida por los miembros de ICBF, el equipo pedagógico y las directivas de su organización, dentro de los escenarios conversacionales reflexivos esto permitió resignificar el sentido y significado de conductas desde el sentimiento del amor hacia los AJ, posibilitando así la activación del potencial de valencia para desarrollar acciones que respondan a este sentir de amor en el rol de acogimiento (18), y su capacidad de adaptación a las situaciones que no se pueden cambiar.

Resultados del proceso Coevolutivo desde la Reciprocidad

En la categoría de Reciprocidad, se entiende que las narrativas relacionadas con reciprocidad en las madres de acogida develan la existencia de un proceso vincular al nivel relacional, que favorece procesos de adaptación mutua en la relación madres de acogida – AJ (Adolescentes y Jóvenes). Esto se considera posibilitador en la medida que permite generar acciones desde la disposición activa, potencial de valencia y capacidad de adaptación, frente a eventos que acontezcan en el sistema.

De este modo, se evidencia la existencia y establecimiento del vínculo con los AJ a lo largo de su incorporación en la organización, esa frecuencia en el contacto y la interacción coadyuvan en la adaptación mutua desde el momento del acogimiento familiar, hasta instancias posteriores de la emancipación de los AJ, y la jubilación de las madres de acogida, convocándose desde el mismo vínculo afectivo,

y evocando nuevas narrativas de ser familia frente a la incorporación de nuevos miembros al sistema familiar.

Desde las percepciones de los actores, se le da significado al rol de la madre desde el Apoyo, cubrimiento y asistencia de las necesidades de los adolescentes, puesto que, desde las narrativas de las madres de acogida, se visibiliza la importancia de la disposición activa de estas en el proceso de brindar afectividad a los adolescentes, superando la connotación de figura de madre de acogida. Estas mujeres logran movilizarse desde su sentir, generando un proceso de potencial de valencia desde la capacidad de respuesta en ellas, frente a las demandas del contexto externo y de los propios adolescentes.

La reciprocidad percibida en los adolescentes, develan la existencia de diversas comprensiones del proceso de acogida y sus significados particulares a partir de cada experiencia, siendo el modelo posibilitador al privilegiar la construcción de vínculos familiares para suplir las necesidades de los NNAJ (Niños, niñas, adolescentes y jóvenes), pero se comprende que el modelo de construcción familiar de Aldeas el cual se basa en los manuales de fundación de la organización, no se cumple a cabalidad.

Por otro lado, se movilizaron narrativas dominantes en torno a la percepción de cambio y los sentimientos derivados que se presenta por la incorporación de los continuos cambios de las dinámicas relacionales, dicho proceso se sume desde la necesidad de propiciar ambientes protectores de las necesidades y derechos de los AJ, así como posibilitadores de sus procesos de autonomía e independización, posicionando a los AJ para tener la disposición activa de propiciar estos procesos de vinculación y construcción de nuevas dinámicas con los cuidadores.

Resultados del proceso Coevolutivo desde la Simultaneidad

En la categoría de Simultaneidad, se comprende que las narrativas en los participantes develan que el vínculo construido en la cotidianidad de las familias SOS dentro de la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá, posibilitaron la sincronía en los tiempos de los ciclos vitales individuales de los miembros del sistema

familiar, en relación con los tiempos mismos de la familia y la organización. Entendiendo que la emergencia de los procesos de simultaneidad se permite desde la narrativa de ser familia en el proceso de acogimiento, desarrollándose frente a diversas situaciones y eventos en los que los rasgos, narrativas y diversas acomodaciones de las dinámicas evolucionan al mismo tiempo.

DISCUSIÓN

Para la construcción de este apartado se retoman las comprensiones, se visibilizan experiencias y se da cuenta de los procesos de auto y hetero referencia de todos los actores participantes dentro del contexto de los escenarios conversacionales reflexivos en el proceso de investigación / intervención realizada, a partir del cual se genera una conversación desde los resultados obtenidos a la luz de teóricos en Coevolución, postulados y las hipótesis construidas.

Es necesario considerar que los sistemas se encuentran en la generación de patrones que establecen y cambian según las necesidades (19); de este modo, se puede entender al sistema social Aldeas Infantiles SOS Bogotá y sus sistemas miembros dentro de su historia de ciclo vital, como generadores de patrones desde el establecimiento de relaciones y vínculos en el cotidiano que permiten la construcción narrativa de su realidad, siendo la construcción narrativa la que da cuenta de un todo interaccional dentro de la organización, comprendiendo la visión holística puesto que, el todo es más que la suma de sus partes, los sistemas de madre de acogida, AJ, Equipo Profesional, Directivos y Familias SOS, al narrarse y tener acciones en el cotidiano de ayuda conjunta a los dilemas sociales, familiares y profesionales, interaccionan, construyen y hacen parte de un todo holístico y complejo.

El planteamiento anterior cobra sentido en relación con la ecología profunda (19), ya que, desde esta visión se entiende a la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá como una red de fenómenos que están en interjuego, estando esta misma y sus sujetos miembros interconectados e interdependientes, generando procesos de cambio frente a múltiples eventos y sistemas

interactuantes.

Entendiendo que se destaca las narraciones de los acontecimientos desde la intencionalidad de los sujetos del contexto (6), ya que dichas resistencias mencionadas anteriormente están relacionadas con sistemas simbólicos que se construyeron en la organización a partir de los lineamientos de la misma, y su continua experiencia de vida en el cotidiano de los procesos de acogimiento como lo menciona el autor, basando la comprensión del acontecimiento de la incorporación de la ley 1098 en una postura contextual, siendo esta pública y comunitaria.

Es así como los miembros de la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá generaban narrativas dominantes frente a la forma como resuelven dicho acontecimiento, al tener una mirada desde el déficit imposibilitaba la incorporación de narrativas que dieran cuenta de una mirada recursiva del acontecimiento, entendiendo esto como una historia saturada, que tiene implícitos elementos de dolor y sufrimiento, comprendido en las quejas constantes por parte de los miembros de la organización (10).

En adición a esto se comprende que, los elementos implícitos que definen el proceso coevolutivo, denominados como Mecanismos de la coevolución conceptuados (15) y entrelazados con los Procesos de coevolución conceptuados, implícitos dentro de la interacción del sistema para lograr la coevolución, no eran posibilitados por la construcción narrativa en relación con el acontecimiento, reflejado en las acciones de los miembros del sistema en el cotidiano (16).

Por consiguiente, se contempla que las narrativas de los actores se vieran rígidas y poco flexibles en la forma de comprender las interacciones y los cambios en el cotidiano, en relación con los cambios políticos que emergen en el contexto de Aldeas a partir de la inmersión de la ley de infancia y adolescencia 1098 de 2006, entendiendo estas interacciones y la intencionalidad de los miembros del ICBF desde el déficit, evocando narrativas saturadas que no facilitan la emergencia de procesos ni mecanismos de coevolución, no favoreciendo procesos coevolutivos.

Comprensión de los escenarios conversacionales reflexivos a partir de las movilizaciones desarrolladas

Desde el concepto de Coevolución, se comprende por los actores de Aldeas Infantiles SOS Bogotá, que la organización posee lineamientos en torno a los roles y normatividad vigente para cada uno de los sujetos que se incorporan al sistema social, generando presión a rasgos específicos que responden a su ciclo vital individual, movilizando narrativas que permiten acomodaciones de su proyecto de vida al cuidado y protección de los NNAJ, así como narrativas que dan cuenta de un proceso de construcción familiar y acogimiento, donde se realiza un proceso de adaptación a un sistema que gira en torno a la organización de la figura de madre de acogida como cuidadora de las necesidades de los AJ, y estos guardando relación con las necesidades de ella.

El proceso de acogimiento familiar es en sí mismo permitido por la reciprocidad que se construye a partir de la experiencia de los actores de la familia SOS, jugando un rol importante la figura de madre de acogida desde su disposición activa para facilitar el acogimiento desde acontecimientos y necesidades particulares de los AJ, las cuales traen consigo de otros contextos y/o emergen en el contexto de la Aldea. Allí mismo interviene el equipo pedagógico y las directivas de la organización por medio sus lineamientos, lo que a su vez genera presión en el AJ en el momento de la incorporación a Aldeas, lo que generalmente convergen en adaptación conjunta. Esto permiten vislumbrar como Aldeas Infantiles SOS Bogotá es un sistema en Coevolución (19), ya que en su historia de ciclo vital como sistema se ha adaptado a diversos eventos y/o acontecimientos internos y externos a la organización, incorporando diversas voces a su discurso y dinámicas institucionales que les ha permitido ajustarse y sobrevivir como sistema social.

Dentro del ejercicio de los escenarios conversacionales reflexivos es preciso mencionar, para comprender las dinámicas del proceso de coevolución realizado en el contexto investigativo – interventivo (20), donde se convocan exitosamente los diferentes actores sociales de Aldeas Infantiles SOS Bogotá, ICBF, e investigadores / interventores, entendiendo

los cambios dinámicos que menciona el autor, desde el proceso de evocación y resignificación de las narrativas y dinámicas que se posibilitó durante el tiempo continuo de los escenarios, permitiéndose estos mismos reconocer las nuevas acomodaciones que han posibilitado en su cotidiano, visibilizando en la narrativa de los participantes lo manifestado por el autor como cambios en el desarrollo y en la medida que interactúan con otros sistemas sociales.

Las movilizaciones desarrolladas dentro de los escenarios conversacionales reflexivos por los investigadores / interventores desde y a partir de sus procesos auto y heterorreferenciales, privilegiando la comprensión e intervención de las narrativas en torno de la figura de madre de acogida (21) para facilitar procesos de coevolución, a través de dispositivos movilizados de la narrativa como la narrativa conversacional, el performance y los experimentos mentales, como presiones desarrolladas de miembros del sistema de participantes a sí mismos, permiten que el sistema movilice sus narrativas y sus sujetos evolucionen a la par del sistema.

En relación con la Reciprocidad en la construcción narrativa de los actores de la organización, se comprende lo siguiente: El vínculo que se construye en el proceso de acogida favorece procesos de adaptación mutua en la relación madres de acogida – AJ, lo que se deriva del acompañamiento de la disposición activa de la madre en relación con un acontecimiento del AJ, permaneciendo en la construcción narrativa de la relación, y posibilitando la adaptación mutua frente a diversos acontecimientos.

La relación madres de acogida – Reciprocidad, se entiende que existe presión por los demás sujetos del contexto en rasgos específicos de las madres, que requieren movilizaciones de cambio frente al acontecimiento de la normativa, se comprende como las movilizaciones de los sujetos pertenecientes al contexto incluyendo a los investigadores / interventores movilizaron las historias de las madres, significándolo desde el amor y el afecto desde su experiencia vivida a lo largo de su acompañamiento de la organización, posibilitando así dentro de los escenarios conversacionales reflexivos la activación del potencial de valencia para comprender al otro en su intencionalidad, creando capacidad de

adaptación que permite un proceso conjunto.

Los AJ frente a la reciprocidad, desde la comprensión de su construcción narrativa, privilegian facilitar la construcción de familias entorno a la figura de madre de acogida, connotando esto como posibilitador del ciclo vital de los adolescentes desde las narrativas dominantes que tiene la organización, haciendo referencia al concepto planteado desde los sistemas simbólicos, entendiendo dicha narrativa como una postura pública y comunitaria (6).

Esta narrativa responde a un gran número de casos en los que se ha posibilitado el cuidado, autonomía, protección y emancipación de los AJ, mediante la construcción narrativa de ser familia, posibilitada desde el proceso de recibimiento y acogimiento familiar dentro del contexto de la organización, por medio de la construcción vincular, comprendiendo dicho vínculo como posibilitador de los ciclos vitales de los miembros del sistema al nivel individual y familiar, entendiendo que existe una disposición activa de las madres de acogida, que los AJ responden desde su potencial de valencia, esto generando continuamente soluciones construidas conjuntamente.

Finalmente, se encuentra la Simultaneidad en la construcción narrativa de los actores de la organización, permite comprender que los sujetos se permiten la creación de la apertura desde la sincronía de los tiempos de sus ciclos vitales (23), en la que los rasgos de ambos participantes del sistema evolucionan al mismo tiempo, situación que posibilitan desde el vínculo construido en el cotidiano Madre de acogida – AJ, así se comprende a partir de los escenarios conversacionales reflexivos, dicha sincronía en todos los sistemas en interacción de Aldeas Infantiles SOS, y mediante el proceso de investigación intervención los diferentes sujetos del sistema de Aldeas crearon apertura para responder a las necesidades del ciclo vital de los otros y evolucionando al mismo tiempo (24).

CONCLUSIONES

Respeto al objeto de estudio se destaca que el modelo familiar de la Organización Aldeas Infantiles SOS posibilita la construcción y

significación de figuras maternas (Madre SOS), desde rol de protección y cuidado, como red de apoyo y soporte emocional, físico y social en la configuración de familia. Además, se reconoce como pieza clave del programa disposición activa en su rol profesional y en la intervención desde lo cotidiano de la experticia profesional que apoya cada familia y a sus miembros desde sus necesidades, en sus ciclos vitales individuales y familiares, logran desde el potencial de valencia, generar estrategias que permitan la comprensión y movilización de las dinámicas de estas familias para generar cambios en su cotidiano, permitiendo procesos de adaptación mutua entre equipo pedagógico – madres de acogida – AJ.

Los sistemas sociales humanos son capaces en su autonomía de generar procesos de Coevolución frente a eventos determinados, es decir, que los NNAJ, son posibilitadores de acontecimientos significativos en las relaciones que se construyen en los hogares de acogida, es decir, que movilizan actitudes, conocimientos y prácticas desde el afecto y el amor, lo que facilita un proceso continuo de adaptación a las diferentes circunstancias de cambios esperados (normativos) y no esperados (no normativos), en el ciclo vital individual y familiar de cada uno de sus miembros.

En las aldeas Infantiles SOS, se evidencian escenarios de adaptación y ajuste en relación con comportamientos, actitudes y aptitudes de los NNAJ, estas experiencias de los participantes, tienen un gran componente emocional asociado la afectividad percibida en la madre de acogida, la cual actúa como movilizador facilitando los procesos de Co - adaptabilidad en el cotidiano, en la resignificación de la experiencia frente a acontecimientos particulares posibilitando procesos evolutivos en los cuales se instauran nuevas formas de relación y en general nuevas formas de actuación frente a los cambios que estaban viviendo y los que podrían afrontar.

Existen formas de ser familia, es de suma relevancia hablar de la construcción familiar de la organización Aldeas Infantiles SOS Bogotá en convergencia al modelo solidario del Instituto Colombiano del Bienestar Familiar (ICBF), es preciso comprender dicho modelo como posibilitador, ya que realizan procesos de adaptación conjunta que se llevan a cabo por

medio de su autonomía, y viabilizando el uso de sus recursos individuales a nivel cognitivo, conductual y emocional, así como los del sistema asociados a la calidad y cantidad de las relaciones y el apoyo social percibido.

Las Aldeas Infantiles SOS Bogotá, actúan como agentes autorreguladores de sus mismas dinámicas relacionales en el cotidiano, lo que permite procesos de cooperación y meta-observación de la experiencia vivida. La construcción de la correlación en el vínculo afectivo permite responder a las diversas necesidades que tienen como miembros de un sistema familiar, siendo estos estímulos externos o internos al sistema, teniendo una continua capacidad para adaptarse, generar narrativas entorno al recurso, al cambio, e incorporando en el discurso a todos los miembros del sistema en diversas esferas de la vida. Flexibilizando y resignificando roles familiares desde acontecimientos en la historia del ciclo vital familiar.

REFERENCIAS

1. Vara I, Cuéllar M. Biodiversidad cultivada: una cuestión de coevolución y transdisciplinariedad. *Ecosistemas*. 2013;22(1):5-9.
2. Palma O, Soto X, Barría C, Lucero X, Mella D, Yaritza Santana Y, et al. Estudio cualitativo del proceso de adaptación e inclusión de un grupo de estudiantes de educación superior con discapacidad de la Universidad de Magallanes. *Magallania (Punta Arenas)*. 2016;44(2):131-158.
3. Bonilla N, Forgiony J, Hernández J, Carrillo S, Rivera D, Nuván I, et al. Apoyo social percibido en el abordaje terapéutico de adolescentes con orientación suicida. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2018;(37):518-535.
4. Cornejo A, Rojas A, Bonilla N, Rivera D. Estrategias de afrontamiento como elemento terapéutico en la orientación suicida de adolescentes de un colegio de la comuna 7 en Cúcuta. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2018;37(5):528-533
5. Vara I, Cuéllar M. Biodiversidad cultivada: una cuestión de coevolución y transdisciplinariedad. *Ecosistemas*. 2013;22(1):5-9.
6. Sánchez J. Impacto social de un programa socioeducativo en medio abierto: Aldeas infantiles SOS y los centros de día de atención a menores. *Contextos Educ Rev Educ*. 2014;0(17):63-78.
7. Raigada J. Epistemología, metodología y técnicas del

- análisis de contenido. *Sociolinguistic Studies*. 2002; 3(1):1-42.
8. Lizcano J. Investigación cualitativa de segundo orden y la comprensión de la realidad. *Hallazgos*. 2013;10(19):149-162.
 9. Donoso T. Construcción Social: Aplicación del Grupo de Discusión en Praxis de Equipo Reflexivo en la Investigación Científica. *Rev Psicol*. 2004;13(1):9.
 10. Spry T. Realización de autoetnografía: una praxis metodológica incorporada. *Inq Cal*. 2001;7(6):706-732.
 11. Aguilar Y, Romero. A propósito de los experimentos mentales: una tentativa para la construcción de explicaciones en ciencias. *Rev Cient*. 2011;1(13):169-174.
 12. Castelblanco C, Moreno J, Moreno L, Sonia S, Garz DI, et al. Construcción narrativa de los vínculos de familias sustentadas programas páginas. *Psicogente*. 2012;15(28):428-444.
 13. Mojica J, Gutiérrez O. Narrativa conversacional, relatos de vida y tramas humanas. Ediciones USTA; 2016.
 14. Sánchez P, Tovar P. Construcción y reconstrucción narrativa de la identidad y el fortalecimiento de la resiliencia en personas egresadas del sistema de protección. 2017 [cited 2021 Apr 29]; Available from: <https://repository.usta.edu.co/handle/11634/9254>
 15. Aya S. Una propuesta de tipo investigativo - interventivo para construir resiliencia. *Diversitas*. 2013;8(2):391-410.
 16. Sayago S. El análisis del discurso como técnica de investigación cualitativa y cuantitativa en las ciencias sociales. *Cinta Moebio*. 2014;49:1-10.
 17. Hernández D. Familia, violencia y política social desde una perspectiva de género. *Desarro Econ Soc*. 2012;1(1):77-90.
 18. Gonçalves-de Freitas M. Los adolescentes como agentes de cambio social: Algunas reflexiones para los psicólogos sociales comunitarios. *Psykhé*. 2004;13(2):131-142.
 19. Wong J. El rol de la comunicación familiar y las redes sociales en la movilidad ascendente: historias de vidas de desplazamientos de largo tramo. *Estud Sobre Las Cult Contemp*. 2014;39:69-99.
 20. Hernández J. Conflictos ambientales: praxis, participación, resistencias ciudadanas y pensamiento ambiental. *Luna Azul*. 2015;24(1):7-17.
 21. Janzen D. "When Is It Coevolution?" *Evolution*. 1980;34(3):611-612.
 22. Velasco V, de Giraldo L. Experiencias de parejas sobre vivir feliz en pareja. *Pensamiento Psicológico*. 2010;8(15).
 23. Rodríguez L, Aguirre J. Teorías de la complejidad y ciencias sociales. Nuevas estrategias epistemológicas y metodológicas. *Nómadas Rev Crít Cienc Soc Juríd*. 2011;30(2).
 24. Valgañón M. Estilo de funcionamiento de las familias de acogida y conducta adaptativa - autoconcepto de los niños, niñas y adolescentes bajo su cuidado. *Salud Soc*. 2014;5(2):156-169.

La Gaceta Médica de Caracas hace 100, 50 y 25 años

The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número Sillón XXXI

Hace 100 años: Abril – Junio, 1921

En el año XXVIII de la Gaceta Médica de Caracas para 1921 en su número 7, esta contiene una revisión del Dr. Andrés Herrera Vegas en una Sección de Tuberculoterapia con el título “De Hipócrates a Ferrán”. Con dos mil años de diferencia se inspira en la afirmación de Hipócrates “Una vida sobria, un régimen apropiado, ejercicios moderados”. Se pasea por toda la historia de los grandes médicos que intentaron o establecieron tratamientos contra la tuberculosis. Entre otros destaca la importancia de la ubicación geográfica preferencial para quienes la padecen, tal como lo manifestó Celso el llamado “Hipócrates Latino” quien recomendó: “en el campo verano y a los más robustos viajes al mar”.

Culmina en establecer el gran valor de las teoría del médico Español, nacido en Cataluña, Dr. Jaime Ferrán y Clúa (Figura 1), quien destacó como bacteriólogo y sanitarista y que a la par de Robert Koch desarrolló aportes al conocimiento de la tuberculosis como patología de extensión mundial, en relación con su transmisión y virulencia. En uno de sus cometarios finales, el Dr. Herrera Vegas recuerda el aporte del Dr. José Gregorio Hernández a la terapéutica de la Tuberculosis en Venezuela, preconizando el uso

de inyecciones de aceite de chaulmoogra, cuyo método fue copiado por médicos de Hawaii. Concluye que en su condición de Presidente de la Liga venezolana contra la tuberculosis, han experimentado todos los métodos propuestos y los resultados para la época resultan nulos o casi nulos (1).



Figura 1. Dr. Jaime Ferrán y Clúa (1851 -1929).

ORCID: 0000-0002-3455-5894

El número 7 se edita el 30 de abril de 1921, abriendo con una revisión de “Auto intoxicaciones de origen gastrointestinal” escrita por el Dr. Francisco Antonio Rísquez. Analiza que algunas patologías sistémicas de origen hepático, renal o del sistema nervioso no son más que la expresión de liberación de toxinas internas que en demasía alteran el equilibrio de la función orgánica. En esta nota presenta casos demostrativos de la expresión clínica de disfunciones de estos órganos que conducen a patologías severas que pudieron ser atribuibles a variables etiologías o efectos de toxinas exógenas, sin embargo, un estado disfuncional con punto de partida en estos órganos blanco pueden de forma perfecta e indudable explicar estas condiciones que a veces son de curso mortal.

En una revisión aparte el Dr. Luis Razetti introduce un tema trascendente en lo adelante para la época, el cual identificó como ¿La Homeopatía está fundada en principios científicos? Parte en su discusión de los escritos de Henri Dejust, quien para el momento describe la doctrina homeopática en una prestigiosa revista científica. La describe como una disciplina que no resulta del desarrollo evolutivo de la medicina, sino que responde a la creación conceptual de Samuel Hahnemann (Figura 2), médico alemán nacido en 1775, quien en su obra “Organun del arte de curar” presentó su teoría que dice fue creada por el todopoderoso. La basó en dos principios fundamentales, a saber de la similitud y el principio de posología. Dejust termina definiendo tales aspectos como elucubraciones fantásticas y una mezcla de la incapacidad y la autosugestión de sus autores (2).

La publicación del número 9 de este año está ocupada en su totalidad por el trabajo de incorporación del Dr. Rafael Pino Pou intitulado “La fiebre recurrente en general y particularmente en Venezuela”. Define la evolución clínica de la llamada fiebre recurrente, la cual como su nombre lo indica muestra una aparición periódica y que es producida por protozoarios flagelados perteneciente al género de las espiroquetas. En la historia europea de su aparición fue confundida con la fiebre tifoidea. Se describe que en Caracas fue identificada esta entidad en febrero de 1918 con la comprobación del agente infeccioso, aunque a partir de allí se informaron una serie de casos en fechas anteriores que ocurrieron en Maracaibo, en pacientes procedentes de actividades del puerto de

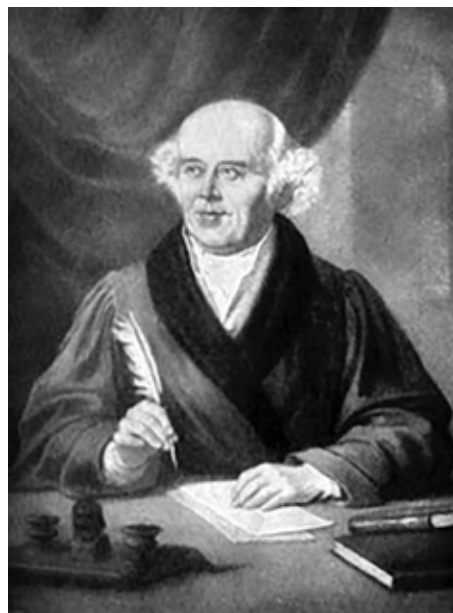


Figura 2. Dr. Samuel Hahnemann (1755 - 1843).

esa ciudad. En cuanto a las terapias se identifican varias formulaciones a lo largo de la historia, sin embargo, se describe como importante el uso de derivados del arsénico, tal como se informó en Bogotá. Otras referencias de tratamiento las representan con la experiencia en Rumania, de utilizar en conjunto con los derivados del arsénico, el cacodilato de sodio unido al alcohol fenicado endovenoso. Destaca además la importancia de la profilaxis, propiciando la erradicación de chinches, piojos y garrapatas. La fiebre recurrente es una enfermedad infecciosa caracterizada por el aumento de temperatura corporal que aparece con períodos de acalmia, y puede ser producida por microorganismos del género *Rickettsia*, así como por espiroquetas del género *Borrelia*. Estos son inoculados al hombre por picaduras de parásitos hematófagos, tales como insectos, piojos y ácaros como garrapatas, siendo las más frecuentes las del género *Ornithodoros* (3).

En el número siguiente (10) se continúa con este extenso trabajo de incorporación del Dr. Rafael Pino Pou. En este parte se observa el Juicio Crítico a cargo del Dr. Juan Manuel Iturbe Bescanza (Figura 3), quien describe las fortalezas de esta presentación, en la cual destaca el completo contenido de la revisión internacional

y el proceso evolutivo de esta patología. Se complace por la llegada a la Academia de un gran profesional de la talla del Dr. Pino Pou (4).



Figura 3. Dr. Juan Manuel Iturbe Bescanza (1883-1962).

El número 9 de la Gaceta Médica de Caracas para el año de 1921 hace la reseña preliminar de la celebración del Tercer Congreso Venezolano de Ciencias Médicas llevado a cabo en la ciudad de Valencia. Describen que los resultados de esta reunión fueron excepcionales en comparación con los precedentes, dado el número significativo de asistentes “de 180 profesionales, incluyendo a 122 médicos, 31 dentistas, 1 partera y 3 ingenieros sanitarios”. Cuando anexan a los estudiantes inscritos se alcanza los 229 asistentes. Estuvo destinado al estudio de las patologías y la higiene tropicales haciendo énfasis en los métodos de diagnóstico exitoso y la aplicación de tratamientos eficientes. Según sus organizadores se proponen realizar un estudio de la Geografía Médica Venezolana, ubicando por regiones las principales patologías que incluyen la malaria, las disenterías, las parasitosis intestinales y la lepra, entre otras (5).

Hace 50 años: Abril – Junio, 1971

Para este trimestre en el año 1971, al cumplirse el aniversario 79 de la Gaceta Médica de Caracas, se publican los números 3 al 6. Encontramos un importante trabajo bajo la autoría del Dr. César Rodríguez (Figura 4) titulado “Complicaciones pleurales y pulmonares de la amebiasis”. Recuerda que el día 30 de abril de 1892 se practicó la primera hepatotomía en el Hospital Vargas de Caracas, siendo los elementos clínicos más resaltantes la inapetencia y el dolor intenso en el hipocondrio derecho a la palpación. No presentaba ni sífilis ni disentería o paludismo. Describen que la amebiasis torácica y pulmonar se presenta como complicación del absceso hepático amebiano en un 15 %. La quimioterapia según ellos era el tratamiento de elección en la amebiasis torácica, usando la combinación emetina y cloroquina. La cirugía la recomiendan en el caso de empiemas con fistulización bronquial. Toda cirugía debe seguir a la aplicación de una terapia farmacológica complementaria (6).



Figura 4. Dr. César Rodríguez (1916-1982).

Hace 25 años: Abril – Junio, 1996

Para el número 2 de la Gaceta Médica de Caracas en 1996 que corresponde a este trimestre encontramos al Dr. Oscar Agüero como Director y a los Drs. Augusto León y Julio Borges Iturriza como redactores. Nos complace leer un trabajo de nuestro Individuo de Número, Dr. Antonio Clemente Heimerdinger (Figura 5), intitulado “El seguro social: Crisis y soluciones”. Comienza analizando los preceptos básicos de un buen gobierno establecidos por El Libertador Simón Bolívar en su discurso del Congreso de Angostura en 1819, que incluyeron la felicidad, la seguridad social y la estabilidad política, todos en un perfecto equilibrio. Los fundamentos de la prestación de los servicios sanitarios dentro de un esquema efectivo de seguridad social son los aspectos que desde lo ideal debe mantener el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales tal como lo estableció la Constitución nacional de 1961, con el objetivo de cubrir a los trabajadores cotizantes y sus familiares, pero también extensible para quienes carezcan de medios económicos y no estén en condiciones de

procurarse alguna protección. Estos principios legales se modificaron en 1975 al extender el régimen parcial de cobertura a todo el país y en 1989 se crea el seguro de paro forzoso.

La seguridad social es considerada como uno de los mecanismos de redistribución de la riqueza y se acepta que existe una vinculación muy estrecha entre el desarrollo de ella y la fortaleza de la economía de los países. El éxito económico de un país se mide como indicador en el nivel y cobertura de sus sistemas de seguridad social.

En otro aparte de esta publicación podemos leer un trabajo presentado por nuestro expresidente Dr. Leopoldo Briceño Iragorry (Figura 6) bajo el título de “Enfermedad de Hirschsprung. Experiencia en 25 años”. Aquí describe parte de su desempeño como cirujano pediatra del Hospital Universitario de Caracas. Inicia con la evolución histórica de la patología y particularmente en Venezuela señala a Landaeta y Coronil en 1941, quienes informaron el primer caso de megacolon congénito en el país en una niña de 14 meses con historia de constipación crónica, vómitos, dolor abdominal e hiperperistaltismo. La frecuencia de la patología



Figura 5. Dr. Antonio Clemente Heimerdinger.



Figura 6. Dr. Leopoldo Briceño Iragorry .

para el momento era de 1/1 200 nacidos vivos comparados con otras patologías congénitas como atresia duodenal, mal rotación o anomalías rectales. Predominando en varones y con mayor afectación del rectosigmoides. Presentó 144 casos con Enfermedad de Hirschsprung, 73 de ellos intervenidos con diversas técnicas, sin un protocolo determinado, con una evolución postoperatoria satisfactoria. A 71 de ellos se les realizó el protocolo operatorio de Soave, modificado en 50 casos o la de Duhamel con uso de autosuturadora en los restantes 21 pacientes, todos con una evolución clínica adecuada (7).

REFERENCIAS

- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):83-96.
- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):97-110.
- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):111-123.
- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):124-137.
- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):138-153.
- Gaceta Médica de Caracas. 1921;28(23):154-167.
- Gaceta Médica de Caracas. 1971;79(3 a 6):110-244.
- Gaceta Médica de Caracas. 1996;104(2):101-200.

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas

Life of the Academy, Summary of the papers presented
and the Bibliographic Notes

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número, Sillón XXXI

Nota explicativa

La situación de aplicación del distanciamiento social o cuarentena decretada por las autoridades del estado venezolano por la disrupción de la pandemia producida por el agente viral perteneciente a la familia de los coronavirus, conocido de forma genérica como la infección por la COVID-19 y técnicamente como SARS-CoV-2, hizo imposible que en este período que se inicia desde el día 12 de marzo de 2020, nuestra Academia Nacional de Medicina pudiera retomar sus actividades en su sede corporativa, por lo que transcurrido un tiempo prudencial se acordó retomar las Sesiones utilizando una aplicación electrónica que permitiera la realización de reuniones interactivas, por lo que desde el día 30 de abril de 2020, y utilizando las ventajas de la plataforma Zoom se reiniciaron las actividades por esta vía.

ORCID: 0000-0002-3455-5894

VIDA DE LA ACADEMIA

Foro: COVID – 19 De la gravidez a la gravedad. Aspectos: bilógicos, clínicos y preventivos. Coordinador: Dr. Carlos Cabrera, Invitado de Cortesía

Sesión del Jueves 4 de marzo de 2021

Conferencia 1: COVID-19, placenta y transmisión vertical.

Dra. Bioq. Flor Helene Pujol (Figura 1). Individuo de Número de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales-Venezuela.

En su ponencia describe que está por cumplirse un año de la declaratoria de la pandemia debida al nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19. Es importante señalar, además de las terribles consecuencias sanitarias y económicas que ha ocasionado esta pandemia, el vertiginoso cúmulo de conocimiento científico que se ha acumulado para el control de este grave flagelo. A pesar de ello, la relación entre COVID-19, embarazo y transmisión vertical es todavía un tema de debate. La placenta juega un papel fundamental en esta relación virus-hospedero.

Se ha mostrado un bajo nivel de expresión del receptor viral ACE2 y de la proteasa TMPRSS2, ambos elementos esenciales para la infección viral. Aunque el tema ha sido controversial, la evidencia apunta a que este coronavirus es capaz de infectar la placenta y a través de ella eventualmente al feto, aunque en baja frecuencia. Independientemente de la infección intrauterina, la inmunopatología asociada a la COVID-19 podría además causar una alteración de la placenta (por los niveles exacerbados de inflamación y afectación al endotelio) y por ende al feto y a la madre.



Figura 1. Dra. Flor Helene Pujol.

mundial alcanzando tal magnitud que para el 13 de marzo la Organización Mundial de la Salud la reconoce como pandemia. Como era de esperar, a medida que aumentó el número de casos infectados aparecen más casos de mujeres embarazadas con COVID-19.

Por otra parte, establece que los síntomas en la mujer embarazada son muy similares al resto de la población y van desde asintomáticas, fiebre, tos, mialgia, ageusia, anosmia, diarrea, malestar general. Una mujer embarazada infectada con COVID-19 al compararse con una infectada en edad reproductiva tiene significativamente más riesgo de ingresar a una unidad de cuidados intensivos, de recibir ventilación mecánica invasiva y de muerte, el embarazo empeora el pronóstico. La posibilidad de transmisión vertical es poco probable y si ocurre por vía transplacentaria o perianal es en casos aislados y la evolución en el neonato es muy buena.



Figura 2. Dr. Paulino Vigil-De Gracia.

Conferencia 2: COVID-19 y la embarazada.

Dr. Paulino Vigil-De Gracia (Figura 2). Especialista en Ginecología y Obstetricia, Miembro titular de la Academia Panameña de Medicina y Cirugía.

Inicia su ponencia manifestando que el 31 de diciembre de 2019 se hace el anuncio del primer caso de neumonía por un nuevo virus coronavirus (SARS-CoV-2) en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China. Desde entonces inicia la aparición de casos a nivel

Conferencia 3: El feto como paciente en gestantes con COVID-19.

Dra. Alexandra Rivero Fraute. Especialista en Obstetricia y Ginecología, Coordinadora del Programa en Medicina Materno Fetal, UCV.

El feto es un producto privilegiado inmunológicamente, rodeado de una importante barrera de defensa contra agentes externos

al igual que la tolerancia del sistema inmune materno para no ser agredido. Sin embargo, es importante reconocer los cambios en la cinética y desarrollo fisiológico de la placenta y esta barrera inmunológica durante los 3 trimestres de gestación, así como el probable o teórico comportamiento frente a este nuevo agente causal.

Inicialmente se describió un daño teórico potencial teratogénico dado a la expresión de receptores de ECA-2 necesarios para el transporte intracelular del SARS-CoV-2 en el epiblasto embrionario, vital para la organogénesis, así como abortos, pérdidas fetales influenciado por la disrupción vascular e hipoxia ante hipertermia y desaturación e hipoxia materna descrita en los síntomas clínicos nosológicos y el potencial daño teratogénico de la terapia farmacológica descrita. Los primeros reportes en China arrojaron que era improbable la transmisión vertical en vista que los receptores ECA-2 necesarios para la entrada intracelular del SARS-CoV-2 tenían pobre expresión en placenta siendo improbable para mediados del año pasado la afectación fetal, sin embargo dado a la pobre sensibilidad de pruebas diagnósticas tipo RT-PCR, y el advenimiento de pruebas serológicas con hallazgo de IgM en sangre de cordón y neonatal Anti eSARS-CoV-2 y altos niveles en sangre fetal de IL -6 sugestivo del síndrome de respuesta inflamatoria fetal sistémica, se genera gran controversia y la búsqueda de las probables vías de transmisión vertical, en contexto de bajo porcentaje de viremia y escasos reportes de detección viral en hisopado vaginal, asociado a los numerosos reportes de óbitos, hallazgos de carga viral placentaria mas no de replicación viral en pulmones y corazón de pérdidas fetales. Un año después se vislumbra que los daños placentarios son severos, tipo mal perfusión feto materna símil a preeclampsia, y símil a corioamnionitis, con escasos reportes de defectos del tubo neural replanteando la vigilancia fetal en aquellas gestantes COVID-19, siendo el feto sometido al daño potencial por el virus per se, por la terapia farmacológico y sumando el nuevo componente de endotelitis, trombosis e inflamación.

Conferencia 4: Prevención de la COVID-19 en las gestantes: Eventual uso de las nuevas vacunas. MsSc. César Cuadra. Profesor de Microbiología e Inmunología. Universidad Autónoma de Nicaragua.

Contraer COVID-19 durante el embarazo aumenta de manera significativa la posibilidad de hospitalización y muerte. Asimismo, las posibilidades terapéuticas en la embarazada con COVID-19 son muy limitadas, ya que varias de las drogas para el manejo de la enfermedad están contraindicadas durante la gestación.

Es por eso por lo que la prevención de la infección es primordial para este grupo de pacientes, sin embargo, las recomendaciones comunes como el uso de mascarillas y el lavado frecuente de las manos, no impiden totalmente el riesgo de adquirir la enfermedad sobre todo en entornos de alta incidencia de la infección y hacinamiento como existe en muchas ciudades de América Latina.

Después de un esfuerzo científico sin precedentes, a finales del año pasado la Agencia de Drogas y Alimentos de EE.UU. después de examinar los resultados interinos de fase 3, aprobó las dos primeras vacunas contra el COVID-19, las cuales se basan en una novedosa plataforma, la de ARNm, constituyéndose en las primeras vacunas contra enfermedades infecciosas que usan esta plataforma que reciben una aprobación por una agencia reguladora de importancia.

De igual manera, otras dos novedosas vacunas contra COVID-19 basadas en vectores adenovirales (ChAdOx1 nCoV-19 y Gam-COVID-Vac) desarrolladas por la universidad de Oxford (Inglaterra) y el instituto Gamaleya (Rusia) han logrado resultados promisorios en Fase 3 e incluso la ChAdOx1 recientemente ha sido aprobada de emergencia por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Si bien estas vacunas han probado ser eficaces y seguras en los ensayos clínicos, no se tiene evidencia concreta de su seguridad durante la gestación, además como utilizan plataformas novedosas no hay datos previos con otras vacunas que puedan ser extrapolables.

Diversas sociedades y organizaciones científicas y sanitarias se han pronunciado sobre el uso de estas vacunas en las pacientes

embarazadas. El consenso no es la aplicación de rutina de dichas vacunas en todas las gestantes, sino que se aconseja la evaluación riesgo/beneficio en cada caso particular antes de proceder a la vacunación.

Foro de la Comisión de Cirugía, Anatomía Patológica y Especialidades Quirúrgicas.

“ASPECTOS NOVEDOSOS EN PATOLOGÍA ANATOMO QUIRÚRGICA.”

Presentado por: Dr. José Manuel De Abreu DM.

Coordinadora: Dra. Eddy Verónica Mora

Sesión del Jueves 11 de marzo de 2021.

Conferencia 1: ECMO veno-venoso en COVID-19.

Dr. Giambattista La Forgia Serrano. Cirujano General y Cardiovascular de la UCV.

El intercambio de gases transmembrana extracorpórea o ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation), utiliza una bomba y un oxigenador (intercambiador de gases) para proveer soporte hemodinámico y/o respiratorio prolongado. Dependiendo del tipo de paciente es el tipo de ECMO que se elige: veno-venoso para la falla respiratoria y/o venoarterial cuando existe compromiso hemodinámico.

El ECMO es una evolución de la máquina de perfusión utilizada en cirugía cardíaca. Dependiendo de su configuración es veno-venoso o veno-arterial, para soportar la función cardíaca o respiratoria o ambas. Este soporte provee un puente a recuperación, trasplante o a asistencia mecánicas de larga duración.

Las técnicas de apoyo extracorpóreo cuentan en sus bases históricas el uso de hemoderivados, anticoagulación, perfusión de órganos aislados, y circulación extracorpórea en el quirófano de cirugía cardíaca entre otras.

En relación con la situación de pandemia actual COVID-19 y desde ya hace algún tiempo con el antecedente de la gripe H1N1 se obtuvo experiencia para el manejo avanzado de la falla

respiratoria ocasionada, por tal motivo, y basados en la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (ELSO) y todos los capítulos mundiales de ELSO han preparado algunas una guía de consenso destinada a centros ECMO con experiencia para regir en pacientes con COVID-19.

Conferencia 2: Decisión quirúrgica compleja: abdomen agudo.

Dr. José Manuel De Abreu DM. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto N° 43.

El abdomen agudo quirúrgico es un cuadro clínico tan complicado que obliga a realizar un estudio exhaustivo e inmediato para determinar si es necesario operar y para iniciar el tratamiento apropiado.

Es el 6 % de los ingresos a una emergencia de cirugía es un Hospital tipo IV, por lo que es frecuente su ocurrencia. Los diagnósticos de abdomen agudo tienen su cuadro de complejidad, según edad, género de los pacientes y la experiencia y pericia del examinador, por lo que en ocasiones se retarda el diagnóstico del mismo, llevando a mayores complicaciones este retardo que el haber actuado a tiempo.

De la complejidad de los diagnósticos de abdomen agudo tenemos la isquemia mesentérica aguda (embolismo o trombosis), donde sus signos pueden no ser tan específicos al inicio, provocando que la conducta quirúrgica no sea expedita o en casos más reducidos, los pacientes consultan luego de varias horas de inicio de la sintomatología, en estos casos de horas de evolución prolongada, presentaremos dos casos en una experiencia de 31 años en un Hospital tipo IV como lo es el Hospital Vargas de Caracas y práctica privada con un aproximado de 7 000 cirugías realizadas, y cerca de 1 300 guardias como especialista de cirugía. La conducta quirúrgica luego de practicada la laparotomía ha sido más compleja que el mismo criterio de decidir intervenir de emergencia a estos dos pacientes, expondremos la conducta que se tomó en ambos casos y su evolución posoperatoria, la que no siempre es satisfactoria.

Conferencia 3: Las autopsias del COVID-19: Verdades, Mentiras y Mitos.

Dra. Eddy Verónica Mora (Figura 3), Miembro Correspondiente Nacional, Puesto N° 1.

El miércoles 22 de enero de 2020 a las 12:30 en Ginebra el comité de emergencia convocado por el director general de la Organización Mundial de la Salud en virtud del reglamento sanitario internacional 2005, se reunió para tratar el brote del nuevo coronavirus en la República Popular de China y los casos importados en Corea, Japón, Tailandia y Singapur. Ya el día 30 de enero del año 2020 el presidente en este momento de Estados Unidos decretó el cierre de vuelos entre la República de China y Estados Unidos, ya existían cuatro casos identificados en Estados Unidos totalmente controlado. A partir de este momento se produce un crecimiento exponencial de la infección decretándose prontamente la pandemia, para mediados de febrero del año pasado ya existían más de 300 muertes por COVID-19 y entre febrero y abril del año 2020 se realizaron únicamente tres estudios postmortem, el primero fue realizado en China por Xu y col. de un solo paciente y el segundo fue un estudio de lobectomías realizado en pacientes fallecidos, quiénes tenían otras comorbilidades. Este último estudio básicamente ha sido bastante cuestionado por la comunidad de patólogos. No es sino hasta mayo del año 2020, cuando ya existía más de 300 mil muertes en todo el mundo que se publican las tres primeras series de autopsia, la primera conformada de 21 casos de autopsia, estas series fueron realizadas en hospitales austriacos y alemanes, lo importante es señalar que el principal hallazgo en los fallecidos por COVID-19 son los cambios en el aparato respiratorio dados estos por daño alveolar agudo que es el equivalente morfológico del Distrés Respiratorio Agudo, las trombosis, microtrombosis y bronconeumonía. Los hallazgos extrapulmonares figuran la miocarditis y trastornos cardiovasculares en general. Es importante recalcar que esta es una enfermedad que tiene una mortalidad bastante baja y que esta mortalidad es mayor en pacientes con morbilidades y pacientes con edades avanzadas, sin embargo, los hallazgos patológicos son semejantes a los observados en otros virus de tipo SARS. Desde entonces ha habido controversias debido al retardo en la

realización de autopsias por diversas razones. La autopsia sigue siendo el control de calidad de la práctica médica, su práctica ha disminuido en los últimos 30 años, sin embargo, el error médico se mantiene exactamente igual, alrededor del 20 % a 30 %, especialmente en pacientes hospitalizados o que fallecen en la unidad de cuidados intensivos. En esta revisión pretendemos demostrar alguno de los hallazgos más relevantes tanto pulmonares como extrapulmonares y comentar algo sobre las controversias y explicar un poco la situación en Latinoamérica.

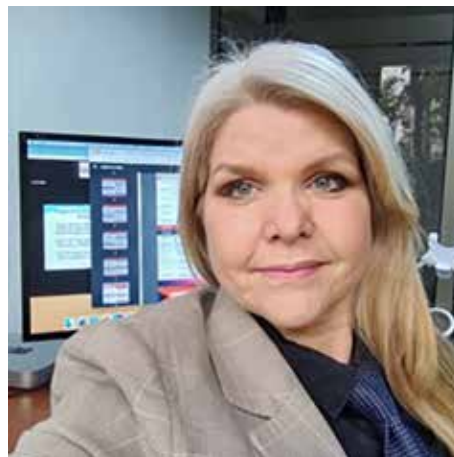


Figura 3. Dra. Eddy Verónica Mora.

Foro Comisión de Pediatría ANM: Herramientas y aproximaciones para favorecer la Lactancia Humana.

Coordinadora: Dra. Enriqueta Sileo, Miembro Correspondiente Nacional, puesto 38, Secretaria de la Comisión de Puericultura y Pediatría.

Sesión del Jueves 8 de abril de 2021.

Conferencia 1. Telemedicina como herramienta de apoyo a la lactancia humana.

Dr. Carlos Hernández Rivero, Médico Pediatra-Puericultor.

La telemedicina es ejercer la medicina a

distancia, parece ser la respuesta a muchos de nuestros problemas. Para los pediatras no es un concepto nuevo.

En la actualidad el acceso de los pacientes a las consultas está limitado por la crisis económica, la migración, la falta de gasolina y por supuesto la pandemia.

La cantidad de conexiones móviles en Venezuela en enero de 2021 equivalía al 79,6 % de la población total, lo que representa un importante número de jóvenes madres con la posibilidad técnica de ser asesoradas a distancia.

Existe abundante literatura que reporta un impacto real y positivo de la Telemedicina: en el tiempo de lactancia exclusiva, en la duración de la lactancia más allá de los 6 meses y en la satisfacción del usuario con la asesoría. La pandemia ha servido como un catalizador de su uso.

La telemedicina en lactancia sirve para educación prenatal y posnatal, resolver problemas de agarre, de producción de leche, de ganancia de peso, enseñar técnicas de extracción manual o con bomba, informar sobre el regreso al trabajo y sobre todo apoyo emocional.

Para realizar una consulta pediátrica prenatal es particularmente útil, ya que es una forma segura de relacionarse paciente y médico. En estos tiempos una video-consulta cara a cara relajada sin límite de tiempo es mucho más efectiva que la visita presencial enmascarada y con la presión de la exposición al virus.

Usamos una videollamada de WhatsApp y nos apoyamos en una historia electrónica diseñada especialmente para el asesoramiento en lactancia humana. Que nos permite recoger datos de la anamnesis en forma detallada y ordenada y además nos permite emitir consejos por esta misma vía.

En conclusión, la telemedicina para apoyar la lactancia es una herramienta cada vez más útil y necesaria. En palabras de la OMS “No habrá cobertura de salud universal sin el uso de estrategias tecnológicas”.

Conferencia 2. Historia Médica Electrónica en Lactancia Humana.

Dra. Elvia Badell Madrid (Figura 4), Médico Pediatra-Puericultor, Invitada de Cortesía ANM.

La lactancia humana es el alimento ideal, para todo niño recién nacido y todo bebé en crecimiento, único y exclusivo hasta los seis meses de edad, según recomendación de organismos internacionales expertos en salud, debe mantenerse complementada hasta los dos años o más, para lograr el mejor estado de salud posible.

El pediatra, es el cuidador posnatal por excelencia, brinda asistencia a la lactancia y debe evaluar los componentes clave de esta e identificar áreas específicas en las cuales una intervención puede ser necesaria.

El apoyo a la lactancia es una cuestión de equipo, muchas madres comienzan a amamantar con poca comprensión de este proceso natural y poco apoyo; Idealmente para empoderar a la inexperta futura madre debemos hacer la consulta prenatal, ya que cada día más se ha convertido en nuestra responsabilidad (pediatras y obstetras), sin embargo, debe haber coordinación entre todos los profesionales de salud quienes manejan este importante binomio, los cuáles debemos estandarizar la información para motivar, instruir, corregir y acompañar a la madre a dar pecho logrando una feliz y exitosa lactancia. Mientras más consultas prenatales haga la madre mejor será su práctica de lactancia. Disfrutar de la experiencia de un parto humanizado, vivir la hora sagrada, mantener el alojamiento en conjunto, también favorece la buena práctica en pro la lactancia.

Sistematizar la historia médica de lactancia materna y hacerla en forma electrónica nos lleva a reunir y registrar conocimientos semiológicos, encontrar síntomas, signos físicos y resultados de como la mamá lacta a su bebé, para diseñar un plan de acción que garantice una experiencia de la lactancia exitosa.



Figura 4. Dra. Elvia Badell Madrid.

Conferencia 3. El Obstetra como pieza clave en el éxito de la Lactancia Humana.

Dra. Liliana Marín, Especialista en Medicina Materno Fetal.

El o la gineco-obstetra con frecuencia es el médico de cabecera de una mujer y conoce sus circunstancias personales, su relación con la pareja e incluso las características del grupo familiar (abuelas, tías, primas) en cuanto a temores alrededor del nacimiento y dudas de la capacidad de amamantar (“mi mamá no fue lechera”), o dificultades en la lactancia del embarazo previo. Este grado de intimidad puede aprovecharse en pro de ofrecer información de calidad, aclarar dudas y motivarla a realizar talleres prenatales y de lactancia durante el 2do o 3er trimestre. Del mismo modo y como parte de las buenas prácticas de nuestra especialidad, nos corresponde fomentar el parto vaginal, disminuir la tasa de cesáreas (particularmente de 1era cesáreas) y realizar siempre que sea posible las rutinas favorables para la salud neonatal como el pinzamiento oportuno (tardío) de cordón y el apego oportuno (piel con piel) durante la 1era hora (hora sagrada), como modo de no interferir el inicio de la lactancia materna, que sabemos es un evento neuroendocrino tiempo-sensible trascendental. Esto debe ser parte de nuestra práctica habitual y debe preservarse, tanto en parto como cesárea. Para lograrlo, nos

corresponde trabajar en equipo con el pediatra/neonatólogo y sensibilizar al resto del equipo de salud (anestesiólogo, enfermeras) que no siempre están en conocimiento de estas pautas y muchas veces siguen rutinas desactualizadas como el llevar a un bebé sano a retén, probar tolerancia oral con solución glucosada o incluso ofrecer sucedáneos de leche materna sin justificación.

Conferencia 4. Lactancia Humana y salud bucal.

Dra. Sonia Feldman de Tihanyi, Especialista en Odontología Infantil.

La alimentación con leche materna proporciona a los infantes una buena salud general, nutricional, ventajas en el desarrollo psicológico, social, económico y ambiental, además de disminuir significativamente una gran cantidad de enfermedades crónicas y agudas. Desde el punto de vista odontológico, la lactancia materna favorece el correcto desarrollo y crecimiento de todas las estructuras del aparato bucal y del sistema respiratorio del recién nacido, previene hábitos no nutritivos como el uso de chupón, succión del dedo. En esta conferencia hablaremos sobre todos los beneficios que tiene la alimentación exclusiva con leche humana los primeros 6 meses de vida, seguida por la introducción de alimentos complementarios nutricionalmente adecuados, junto con la lactancia materna continua hasta los 2 años o más, en la salud general y bucal del infante, importancia de la primera consulta con el Odontopediatra y el cuidado de la salud bucal los primeros 1 000 días del bebé.

Foro de la Comisión de Obstetricia y Ginecología:

Cáncer de cuello uterino. Un problema de Salud Pública.

Coordinador Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero,

Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 41.

Sesión del Jueves 6 de mayo de 2021.

Conferencia 1. Prevención primaria y secundaria en cáncer de cuello uterino. ¿Es esta la clave?

Dra. Andreina Fernández Beltrán. Lic. en Biología. Doctorado en Ciencias.

El cáncer de cuello uterino representa la segunda causa de incidencia y mortalidad en la población femenina de Venezuela.

Esta patología es causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH), siendo la infección de transmisión sexual de tipo viral más frecuente en la población. En la actualidad, se sabe que esta enfermedad es totalmente prevenible y pesquisable, y por ello, la prevención primaria, se basa en el uso de la vacuna contra el VPH, principalmente dirigida a niñas y niños de 9 a 14 años.

En cuanto a la prevención secundaria, a partir del año 2015, se aprobó el uso de pruebas moleculares para la detección del VPH, como cribado poblacional, en mujeres a partir de los 30 años, sustituyendo la pesquisa con la citología convencional o la citología líquida. Con estas estrategias, se busca disminuir la incidencia del cáncer de cuello uterino a nivel mundial.

Conferencia 2. Nuevas guías para la pesquisa de cáncer de cuello uterino. ¿Tenemos la capacidad de lograrlo?

Dra. Sunangela Escalona Bonilla. Ginecólogo Obstetra y Ginecólogo Oncólogo.

En las pautas actualizadas del Consenso en EE.UU, para el tratamiento de las anomalías cervicales, suman tres, las estrategias disponibles, las cuales son: Detección primaria del virus del papiloma humano (VPH), la detección simultánea con prueba de VPH y citología cervical, y la citología cervical sola.

Los nuevos datos indican que, el riesgo de una paciente de desarrollar lesiones Pre invasoras o cáncer de cuello uterino, se puede estimar, utilizando los resultados de las pruebas de detección actuales y las pruebas de detección anteriores, así como los resultados de las biopsias; además, considerando factores personales como la edad y la inmunosupresión. El cribado de rutina se aplica solo a personas asintomáticas, que no

requieren vigilancia para detectar resultados de cribado anormales previos.

Se evalúa su aplicabilidad en nuestro país, basados en las herramientas diagnósticas disponibles en nuestros centros, aunadas a las diferencias epidemiológicas y las características de morbilidad en Venezuela, con la finalidad de fortalecer el cribado de esta enfermedad, y evitar su progresión desde el punto de vista oncológico.

Conferencia 3. Tratamiento de las lesiones pre invasoras de cuello uterino. ¿Qué dice la medicina basada en la evidencia?

Dra. Elizabeth Belandria Suárez. Ginecólogo Obstetra y Ginecólogo Oncólogo.

A lo largo de los años, las lesiones pre invasoras del cuello uterino han tenido importantes cambios, que van desde la aparición de la evaluación citológica como un método de pesquisa, así como poder evidenciar los cambios en su nomenclatura, diagnóstico y por supuesto, en su tratamiento.

En la actualidad, la evidencia científica demuestra que el tratamiento debe ser dirigido, evaluando diversos factores, para así idear un plan de trabajo adecuado e individualizado para cada paciente, el cual puede incluir una amplia variedad de opciones terapéuticas, que van desde la simple observación con cito-colposcopia periódica, o la realización de procedimientos ablativos o excisionales, que permiten el diagnóstico o tratamiento, selección en la cual, juegan un papel importante: la edad y la genotipificación.

La genotipificación del virus del papiloma humano (VPH), nos proporciona información valiosa para la toma de decisiones, en relación con el tratamiento de las lesiones pre invasoras de cuello uterino.

En fin, no se trata de una norma, sino de una combinación de factores con diversas opciones, donde el ginecólogo oncólogo, juega un papel crucial en la toma de decisiones.

Conferencia 4. Cáncer de cuello uterino: Importancia de la nueva clasificación. Dr. Ernesto Lara Velásquez. Ginecólogo Obstetra y Ginecólogo Oncólogo.

El cáncer de cuello uterino representa a nivel mundial, la cuarta causa de cáncer en la población femenina, con cerca de 600 000 nuevos casos y 340 000 defunciones registradas anualmente, presentándose el mayor porcentaje de los casos en países de bajos recursos, ocupando en Venezuela la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer.

Es por ello por lo que un adecuado sistema de estadificación que permita conocer la extensión de la enfermedad, establecer pronóstico y tratamiento, es fundamental.

En el año 2018, la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO), publicó su nueva estadificación para esta patología, teniendo como principales cambios con respecto a la anterior, lo siguiente: En el estadio I, se modificaron los hallazgos microscópicos y las designaciones de tamaño, y en el estadio III, la inclusión de la evaluación del estatus ganglionar pélvico y para-aórtico, demostrando que la estadificación es un proceso continuo, que responde a los avances en el conocimiento de esta patología.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión ordinaria del jueves 18 de marzo de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Repercusión de la crisis humanitaria en la salud bucal de los niños venezolanos.

Ponente: Dra. Carolina Medina. Odontólogo, Especialista en Odontología Infantil, Magister Scientiarum y Doctor en Odontología, Universidad Central de Venezuela.

Resumen

Desde el año 2018 se han publicado diversos

estudios que reflejan el impacto que tiene la crisis humanitaria sobre nuestra población pediátrica venezolana, destacando principalmente los índices de desnutrición. Las consecuencias de la crisis humanitaria sobre la salud bucal incluyen el aumento del riesgo poblacional a padecer caries y a presentar complicaciones derivadas de la enfermedad no tratada, siendo los niños el grupo humano más desprotegido, en situación de vulnerabilidad. Las políticas preventivas para caries son insuficientes, y hay limitado acceso oportuno a la atención odontopediátrica, lo cual se ha visto agravado en el marco de la pandemia COVID-19. También es importante destacar que, en los niños con situación de desnutrición, los procesos de crecimiento y desarrollo pueden verse afectados, manifestándose en retardo de formación y erupción dental. Es así como cobra especial importancia la integración del equipo de salud, entre pediatras y odontopediatras, que permitan reforzar las medidas de prevención primaria generales y específicas para caries, educación a las madres e instauración de correcta higiene bucal incluyendo uso de pastas dentales fluoradas, así como la acción conjunta entre todos los actores que permitan lograr un cambio positivo y mantener sanos a nuestros niños.

2. Tiempos de pandemia: COVID-19 y vacunación.

Ponente: Dr. José Esparza (Figura 5), MD, PhD Virología, ANM, Miembro Correspondiente Internacional, Puesto N° 25.

Resumen

Las epidemias han acompañado a la humanidad desde los inicios de la civilización. Siguiendo a la casi olvidada epidemia del Zika de 2016, la epidemia de la COVID-19 irrumpió en Venezuela el 13 de marzo de 2020. Esta epidemia ha traído recuerdos de la epidemia de la Gripe Española de 1919, que causó la muerte de entre 25 000 y 75 000 venezolanos y donde la Academia Nacional de Medicina jugó un importante papel. Aunque son epidemias causadas por virus diferentes, hay similitudes y diferencias que pudieran darnos una idea de cuál podría ser el futuro de la pandemia de la COVID-19. La pandemia llegará a su fin cuando alcancemos inmunidad

de rebaño, ya sea adquirida por la infección misma o, idealmente, por la administración de vacunas. Afortunadamente se han desarrollado varias vacunas seguras y efectivas que ya han sido administradas en el mundo a más de 300 millones de personas. El programa de vacunación anti-COVID en Venezuela es muy deficiente y la Academia Nacional de Medicina ha ofrecido su asesoría para desarrollar un plan que de una manera equitativa asegure que la vacuna sea accesible a cada venezolano. La Academia Nacional de Medicina ha emitido 17 Boletines que definen su posición en diferentes aspectos relevantes a la vacunación contra la COVID-19 en Venezuela.



Figura 5. Dr. José Esparza.

incluyendo al Ser Humano, que en muchos casos asumimos sin darnos cuenta de su valor para la calidad de vida e inclusive para la sobrevivencia global.

Aspectos y recursos como la producción de oxígeno, el agua, y la alimentación son elementos de estudio de los servicios ambientales. Es lamentable como destruimos sus fuentes de origen y los efectos que tienen en la vida en la Tierra, incluyendo en el cambio climático y sus consecuencias ya en desarrollo en la humanidad.

2. Acto de Conmemoración del 50 Aniversario de la Promoción de Médicos UCV 1971: Yerena-Diez-Castellanos.

3.

Resumen

Se describe el Tiempo histórico de la Promoción de Médicos Cirujanos Yerena-Diez-Castellanos del año 1971 de la Universidad Central de Venezuela por el Dr. Andrés Soyano. El Dr. Luis Felipe Blanco realizó la Semblanza del Dr. Jesús Yerena, a lo que le siguió la Dra. Mercedes Contreras de Jones quien presentó la Semblanza del Dr. Augusto Diez. Seguidamente la Dra. Yoleisa García presentó el resumen de vida del Dr. Francisco Castellanos. Cerró esta conmemoración la Dra. Coromoto Macías de Tomei quien realizó un recuerdo póstumo In Memoriam de los compañeros fallecidos.

Sesión ordinaria del jueves 25 de marzo de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Los Servicios Ambientales

Ponente: Ambientalista Fernando Jáuregui.

Resumen

El autor describió la importancia de los servicios de Ambiente a la vida en el planeta

Sesión ordinaria del jueves 29 de abril de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Camino a la Beatificación del Dr. José Gregorio Hernández: aspectos resaltantes de la tercera exhumación de sus restos.

Ponente: Dr. Enrique López-Loyo, Individuo de Número, Sillón XXXI.

Resumen

La exhumación de los restos de El Venerable Dr. José Gregorio Hernández se realizó bajo requerimiento protocolar de la Causa de los Santos de El Vaticano, una vez que se anuncia por parte de Su Santidad, El Papa Francisco que es procedente su Beatificación al ser aceptado el milagro realizado a la niña Yaxury Solórzano Ortega, por su condición de evento excepcional e inexplicable. Se nos solicitó constituir un equipo profesional para llevar adelante ésta, su tercera exhumación. Optamos por darle un carácter profesional multidisciplinario, convocando y seleccionando a profesionales de altísima calificación y experiencia en las disciplinas de Patología, Antropología y Odontología forenses. Se presentó un Proyecto de Exhumación, el cual fue aprobado por la Comisión Nacional de Beatificación. Se procedió a la Exhumación bajo condiciones técnicas controladas con la instalación de una sala técnica provisional en la sede de la Iglesia de la Parroquia La Candelaria de Caracas, lugar donde reposaban los restos del Dr. José Gregorio Hernández desde 1975. Una vez realizado el Acto Protocolar de la Instalación del Tribunal Eclesiástico en el cual nos Juramentamos, se procedió a ejecutar el trajo de extracción, limpieza, identificación, recuperación progresiva, reparación y restauración de las piezas óseas contenidas en el osario de cemento que Su Eminencia Baltazar Cardenal Porras llamó “el moisés”. Entre las tardes del lunes 26 de octubre y el viernes 30 se completó todo el trabajo técnico y la escogencia de las reliquias primarias y secundarias requeridas por las autoridades de la Iglesia Católica, culminando con la entrega del informe final a ser referido a la Causa de los Santos con sede en la Catedral de San Pedro de El Vaticano.

2. Homenaje Centenario de natalicio del Dr. José Guerra Mas.

Ponente: Dr. Claudio Aoñin Soulie, Individuo de Número Sillón XXV.

Resumen

El Doctor José Bernardo Guerra Mas culminó sus estudios médicos en la U.C.V. con el título

de médico cirujano en 1947, obtuvo el doctorado en ciencias médicas en 1976 en la Universidad de Carabobo. Nació en Nirgua el 23 de marzo de 1921 y falleció en Caracas el 8 de mayo de 1983. Fue electo para ocupar el puesto 33 de Miembro Correspondiente Nacional el 7 de diciembre de 1978, el 23 de abril de 1981 fue elegido para ocupar el sillón XXVI con su trabajo “Introducción al Estudio de la Luxación Congénita de la Cadera en Venezuela”, el juicio crítico lo realizó el académico Pablo Izaguirre y la bienvenida el académico Augusto León.

Desde 1947 inició sus actividades hospitalarias en la Clínica Guadalupe que se transformó en 1970 en el Hospital San Juan de Dios, uno de los 400 hospitales que tiene esa orden en 55 países. En ese hospital recorrió todo el escalafón médico desde residente hasta director del hospital. Asistió a diversos cursos en Argentina en 1961-1966-1968, en Brasil en 1973, en IESA realizó un curso sobre evaluación de la calidad de la asistencia hospitalaria en 1974. Asistió a más de 45 congresos de la especialidad, en muchos en calidad de invitado. Fue interno del Servicio de Traumatología en el Hospital Vargas de Caracas, desde 1945-1947, donde estuvo bajo la tutela del Maestro Herman De Las Casas, fue miembro de la Sociedad Latinoamericana de Traumatología y Ortopedia, titular de la Academia Americana de Ortopedia y fundador de la Sociedad Venezolana de Traumatología y Ortopedia.

Durante 36 años demostró una lealtad a toda prueba al Hospital San Juan de Dios, se realiza su coraje ante las vicisitudes que enfrentó, recibió numerosos reconocimientos y condecoraciones.

3. Reclutas ingleses en tierras venezolanas.

Ponente: Doctor en Historia Edgardo Mondolfi Gudat.

Resumen

El propósito de este conversatorio es el de comprender, más allá del mito y de las idealizaciones elaboradas en torno al tema desde el siglo XIX, quiénes fueron, y de qué catadura estaban hechos en realidad los reclutas británicos que, a partir de 1817, y hasta bien

entrado el año 1821, combatieron como parte del ejército insurgente de Simón Bolívar. A fin de cuentas, la llamada “Legión británica” forma parte de nuestra memoria histórica. ¿Pero es que acaso quienes la integraban eran elementos verdaderamente curtidos en el combate? ¿Cómo hicieron estos reclutas para afrontar las penurias que les deparara un medio tan desconocido como el venezolano? ¿Cómo lidiaron con temas que les hacía sentirse extraños como, por ejemplo, la lengua y la religión? ¿Cómo debieron afrontar el problema de las enfermedades de las cuales fueron víctimas al darse su encuentro con el clima tropical? De lo que se trata, en suma, es de adentrarnos en el mundo personal de algunos de estos reclutas que llegaron a Angostura con el propósito de darle una nueva base de sustento a la insurgencia venezolana e iniciar a la vez una de las más extrañas aventuras que grupo alguno de forasteros haya afrontado en tierras venezolanas.

Sesión ordinaria del jueves 15 de abril de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Síndrome Trombocitopénico Inmune Trombótico pos vacunación ¿causa o coincidencia? especial referencia a la vacuna Astra-Zeneca COVID-19 (VAXZEVRIA).

Ponente: Dr. Gilberto Vizcaíno, Docente Investigador - Instituto de Investigación, Universidad Técnica de Manabí, Ecuador. Miembro Correspondiente de Número N° 31 de la Academia de Medicina del Estado Zulia.

Resumen

Así como va avanzando la vacunación contra la COVID-19 en el mundo, aproximadamente hasta la fecha 670 millones de personas han sido vacunadas, también se reportan reacciones adversas a la administración de la misma, especialmente con la colocación de la primera dosis. Las alarmas se han disparado con el reporte de una serie de casos con manifestaciones de trombosis y trombocitopenia posteriores a la vacunación con Vaxzevria® (Laboratorios AstraZéneca), la OMS y la Agencias Europea

de Medicinas (EMA) a través de comités de farmacovigilancia analizaron los casos y emitieron sendas declaraciones provisionales mencionando que, aunque parece plausible una relación causa efecto de la vacunación, no está confirmada. En la presente revisión se analizan posibles escenarios patológicos que podrían explicar estos casos a los cuales se les ha colocado el término de trombocitopenia inmune trombótica inducida por vacunación. No obstante, creemos que es muy prematuro establecer una causalidad firme y que tomando en cuenta la incidencia de trombosis en la población general y la muy baja proporción de casos en relación con el total de vacunados mundialmente, puede presumirse también que el número notificado de episodios tromboembólicos entre los europeos que han recibido la vacuna COVID-19 Oxford-AstraZeneca no parece aumentar en relación al número esperado estimado a partir de las tasas de incidencia de toda la población antes de la introducción del programa de vacunación. Se concluye que es preciso descartar un vínculo causal entre estos eventos y la vacuna, hasta el momento los evidentes beneficios de la vacuna superan ampliamente los riesgos posvacunación.

2. Premisas para el análisis de la muerte materna.

Ponente: Dr. Carlos Cabrera Lozada, Especialista en Obstetricia y Ginecología, UCV.

Resumen

La mortalidad materna (MM) es un problema grave de salud pública y que requiere ocupación inmediata de parte de todos los involucrados en su estudio, análisis y planeación más ejecución de políticas públicas para combatir la tragedia individual y colectiva que representa, el análisis histórico de las causas médicas, sociales y políticas públicas relacionadas con la MM en la Maternidad “Concepción Palacios”, a través de la comprensión hermenéutica permiten elaborar importantes premisas teóricas, dejando abierta la posibilidad de mantener la investigación y planeación de estrategias ante la realidad actual de la muerte materna, para servir de apoyo, incentivo, reflexión y conocimiento para lo cual se proponen seis (06) premisas teóricas sobre la muerte materna.

3. No es el primer virus ni será el último. Aprender de la Gestión de la crisis COVID-19.

Ponente: Dr. Rafael Bengoa, Asesor Internacional en Reformas Sanitarias.

Resumen

La conferencia analiza la evolución de la pandemia de COVID-19 para identificar las lecciones más importantes para la gestión de los sistemas de salud a escala global. COVID-19 no ha sido un “cisne negro”. Se venía anunciando. Es el síntoma, no la causa. Se proponen los factores que condicionaron la respuesta inicial de los gobiernos, especialmente, en lo que respecta a la limitada atención que han recibido las enfermedades infecciosas en las últimas décadas. Hemos sido arrogantes pensando que las teníamos bajo control. Por otro lado, la crisis ha exacerbado los males que ya existían pre-COVID. Falta de financiación e infraestructura de los sistemas públicos de salud; problemas estructurales en la economía y en la política populista. La crisis es la oportunidad de la década para minimizar las desigualdades que seguirán a la crisis. Puede ser una década perdida o una década de cambio como la que se vivió en muchos países después de la guerra mundial. Será prioritario corregir nuestros sistemas de protección social, los servicios de salud y sociales. Finalmente, se caracteriza la necesidad de un cambio de modelo a partir de los efectos de la pandemia, tanto en las políticas públicas de ciencia e innovación, como en las políticas de salud. Dado que lo más previsible es que se confronten nuevos riesgos de infecciones de impacto global, se señalan aspectos claves que se deben considerar para incorporar innovaciones en la gestión de los sistemas de salud. La conferencia toma en cuenta experiencias exitosas en el control de la pandemia, las cuales pueden ser de especial utilidad para los sistemas de salud de América Latina.

Elección de dos Invitados de Cortesía, candidatos: Dr. David Lobo y Dr. Germán Rojas Loyola.

En sesión extraordinaria celebrada el jueves 22 de abril de 2021 vía plataforma Zoom, se procedió a la Elección de dos Invitados de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina, siendo los

candidatos los Doctores David Lobo y Germán Rojas Loyola. Se verificó el quorum respectivo de los Individuos de Número y el presidente declaró el inicio de la Sesión. El secretario académico procedió a la lectura de los perfiles curriculares de los candidatos y se activó el mecanismo de votación electrónica. Al final de cada proceso de votación se recibió el informe electrónico de escrutinio identificando la elección de los candidatos por la unanimidad de los presentes en la reunión. Al final el Presidente declara electos a los candidatos propuestos. Habiéndose cumplido la agenda se procede a cerrar la sesión.

Elección de una Invitada de Cortesía, candidata Dra. Susana Blanco Sobrino.

En la sesión extraordinaria producida el jueves 29 de abril de 2021 vía plataforma Zoom, se llevó adelante la Elección de una Invitada de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina, siendo la candidata la Dra. Susana Blanco Sobrino. Se procede a la verificación del quorum respectivo de los Individuos de Número y el presidente declaró el inicio formal de la Sesión. Seguidamente el Señor secretario académico procedió a la lectura del perfil profesional de la candidata y se activó acto seguido el mecanismo de votación electrónica. Al final del proceso de votación se recibió el informe electrónico de escrutinio demostrando la elección de la candidata propuesta por la unanimidad de los Individuos de Número presentes en la reunión. Al final el Presidente declaró electos a la candidata propuesta. Una vez verificado el cumplimiento de la agenda se procedió a cerrar la sesión.

Sesión ordinaria del jueves 13 de mayo de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Evolución de la reproducción humana asistida.

Ponente: Dr. Francisco Rísquez, Especialista en fertilidad, Clínica de Fertilidad del Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela.

Resumen

La evolución de las técnicas de Reproducción Humana Asistida desde el nacimiento del primer bebé obtenido por medio de la Fecundación In Vitro (FIV) realizada gracias a los trabajos del Profesor Robert Edwards (Premio Nobel de Medicina 2010) y el Profesor Patrick Steptoe en Europa, ha sido impresionante y ha influido en la sociedad desde todo punto de vista.

Una variante es la aplicación de la Inyección Intracitoplasmática de un Espermatozoide (ICSI). El ICSI ha superado, por amplio margen, las tasas de embarazos de sus técnicas precursoras y se ha convertido en una técnica de microfertilización asistida muy usada.

Uno de los saltos más importantes que ha tenido el avance científico en los últimos tiempos en las técnicas “*in vitro*” es el Diagnóstico Genético Preimplantatorio (DGP) que consiste en obtener una célula del embrión, generalmente es la blastómera o célula madre y realizar estudios genéticos de la misma.

El objetivo primordial de la FIV en humanos es y debe ser la utilización médica de esta técnica para traer niños sanos al mundo. Hasta el momento y con las técnicas actuales, los tratamientos han sido dirigidos en general para tratar la infertilidad y prevenir las enfermedades en los niños. En la actualidad, a pesar de estos importantes avances científicos, el nacimiento de todos los niños provenientes de estas técnicas son producto del solo azar genético.

Creo conveniente concluir con lo expresado por el Profesor Edwards en la introducción del libro Reproducción Asistida Moderna: “... ciertamente la innovación ha de continuar. No hay dudas de que de aquí a unos pocos años surgirán, los bebés de diseño, las formas simples de estimulación ovárica y la mejoría de la tasa de embarazo, y se identificaran ciertos genes esenciales para el desarrollo exitoso de embrión por medio del mapa genómico humano...”.

Los inicios y evolución de la FIV y sus derivados en la reproducción asistida en el humano han sido importantes, lo cual ya ha impactado de forma positiva la sociedad y ciertamente continuara en el futuro.

2. Manifestaciones neurooftalmológicas del COVID-19.

Ponente: Dra. Emely Karam, Miembro Correspondiente Nacional, Puesto 18.

Resumen

Enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un problema de salud emergente y en rápida evolución que se ha generalizado a nivel mundial convirtiéndose en una pandemia. El COVID-19 tiene una expresión clínica multiorgánica. El sistema neurológico y visual se han visto involucrados y la etiopatogenia aún no está completamente esclarecida. Neurooftalmológicamente el COVID-19 se ha expresado con una amplia gama de manifestaciones clínicas que involucran tanto el sistema visual aferente y eferente. El compromiso del sistema visual aferente compromete la visión, a saber: neuritis óptica, neuropatía óptica, papiledema, papiloflebitis, neuroretinopatía macular aguda, compromiso de la vía visual posterior debido a procesos vasculares tanto de origen isquémico, obstructivos y/o trombóticos y cambios pupilares entre otras. La afección del sistema visual eferente se ha evidenciado en los trastornos de movimientos oculares por parálisis única o múltiples, oftalmoplegía, síndrome de Guillan Barre, miastenia, nistagmo. Combinación de sintomatología del sistema visual aferente y eferente suelen coexistir, todo ello sobre la base de esta enfermedad emergente y en algunos casos sobre patologías pre-existentes.

Sesión ordinaria del jueves 20 de mayo de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Cardiopatía isquémica y su asociación con los genes de receptores tipo Toll en pacientes que presentan un Síndrome Coronario Agudo.

Ponente: Dra. Susana Blanco Sobrino, Invitada de Cortesía.



Figura 6. Dra. Emely Karam.

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en muchos países latinoamericanos, con tasas similares a la de los países desarrollados. En efecto, en la población venezolana, las afecciones del corazón y los vasos sanguíneos son la principal causa de muerte y representan una creciente carga sanitaria, social y económica para el País. Asimismo, Venezuela exhibe una de las tasas de mortalidad prematura por infarto agudo de miocardio más altas de la región de las Américas. Desde hace años existe evidencia que los genes influyen en el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Asimismo, se ha descrito la existencia de variantes genómicas que actúan independientemente de los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria. Por lo tanto, el identificar marcadores genéticos de riesgo en la población venezolana podría tener un impacto relevante en la prevención y el tratamiento de esta enfermedad. Se ha aceptado ampliamente que la inflamación juega un papel importante en los mecanismos fisiológicos y patológicos de la función y disfunción cardíaca. Además, se

ha demostrado la participación de la activación inmune innata mediada por los receptores tipo Toll (TLR) en la insuficiencia cardíaca. Estos receptores se expresan en varios tipos de células cardíacas, incluidas las células endoteliales, las células del músculo liso y los cardiomiocitos. En el corazón humano, los niveles de expresión relativa de los ARN mensajeros de TLR varían y muestran el siguiente orden: TLR4> TLR2> TLR3> TLR5> TLR1> TLR6> TLR7> TLR8> TLR9> TLR10. Sin embargo, estos TLR no solo presentan diferentes expresiones, sino que realizan diferentes funciones en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. En consecuencia, el determinar la distribución de las frecuencias de los polimorfismos Pro631His (rs5743704) y Arg753Gln (rs5743708) del gen TLR2 y de los polimorfismos Arg299Gly (rs4986790) y Thr399Ile (rs4986791) del gen TLR4 en la población venezolana sana y con enfermedad arterial coronaria, permitirá determinar si constituyen un factor de riesgo a desarrollar esta patología y si están correlacionados con la presencia de factores de riesgos asociados a cardiopatía isquémica, cuantía y severidad de enfermedad arterial coronaria. En nuestra charla se presentarán las bases y el desarrollo del estudio venezolano de susceptibilidad genética en nuestra población para sufrir un infarto agudo de miocardio.

2. Ergonomía en el tele-trabajo.

Ponente: Dra. Luisa Sánchez de Cevallos.

Resumen

La pandemia de COVID-19 ha provocado a escala global, cambios sustanciales en el mundo del trabajo. Es así como la actividad laboral se ha trasladado de lugares diseñados para trabajar, a espacios concebidos para vivir.

Si bien el Teletrabajo ha existido desde hace varias décadas, en este momento asistimos a una modalidad diferente que se debería llamar, “Trabajo a Distancia en Situación de Pandemia”, el cual implica laborar desde el hogar, en confinamiento, aislado socialmente y en continua convivencia con la familia. Esto ha ido acompañado de cambios importantes en las condiciones de trabajo y de consecuencias en

el bienestar, la productividad y la salud de los trabajadores.

El reto que se presenta, es cómo actuar desde las empresas, para contribuir con la instalación de puestos de trabajo ergonómicos y saludables, al no tener acceso al lugar donde se desarrolla el trabajo.

Es en este contexto donde surge la Tele-Ergonomía como herramienta para identificar y resolver las inadaptaciones presentes en los puestos y corregir hábitos disergonómicos asumidos por los trabajadores.

La aplicación de principios y métodos Ergonómicos nos permitirá identificar y disminuir las cargas y exigencias inherentes al trabajo con computadoras, como: las relacionadas con las características estructurales y dimensionales de los puestos de trabajo posibles causas de trastornos músculo-esqueléticos, las exigencias visuales determinadas por el ambiente cromático y luminoso causantes de fatiga visual y las exigencias mentales generadas por la demanda perceptivo-mental y aspectos psico-sociales producto del conflicto entre los compromisos laborales y del hogar relacionados con altos niveles de estrés y alteraciones psico-somáticas.

La aplicación de la Tele-Ergonomía al Tele-Trabajo en situación de pandemia, nos permite adaptar los espacios y puestos de trabajo a las características de las personas que los ocupan, para así lograr bienestar, satisfacción, productividad y salud.

Sesión ordinaria del jueves 27 de mayo de 2021

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

1. Diplomacia Gastronómica y Gastrodiplomacia: La proyección internacional de la identidad cultural y de proximidad.

Ponente: Profesor Leonardo Montaña Salas.

Resumen

La alimentación de una sociedad es

más que el hecho de satisfacer una necesidad biológica básica para preservar la vida, pues implica también la conjunción de una serie de hechos socioculturales, económicos, ecológicos, filosóficos, políticos, religiosos e internacionales.

Hoy la antropología debe estudiar las interdependencias cada vez más estrechas entre estas sociedades y las nuestras, y las transformaciones que afectan a los procesos políticos tradicionales (Vincent, 1990). La antropología, partiendo de una visión comparativa que la llevaba a construir taxonomías de “los sistemas políticos”, se ha ido orientando hacia formas de análisis que estudian las prácticas y las gramáticas del poder poniendo de manifiesto sus expresiones y sus puestas en escena. Este enfoque siempre ha hecho hincapié en la estrecha imbricación entre el poder, el ritual y los símbolos.

“La comida es un medio de comunicación”. Es un transportador de la cultura, precisamente porque se utiliza para comunicarse a través de rituales que implican su preparación y servicio. Las cocinas crean un medio de comunicación cultural que aporta mayor comprensión a los demás. La experiencia humana de compartir una comida también puede contar una historia más profunda sobre los eventos globales. La comida siempre está presente. Es fácil de probar y sentir, pero menos comprendido como un medio para atraer a los ciudadanos a la mesa... La revolución alimentaria es aquella que no tiene fronteras... Es imposible pensar en la comida como algo meramente esencial para la supervivencia. Las comunidades diversas ahora están pensando en la comida de maneras que ni siquiera se habían considerado antes. La comida es un aspecto importante de la seguridad nacional, el espíritu empresarial social y la construcción de la paz. Este enfoque integrado de un tema tan importante y popular convierte a la comida en una lente a través de la cual ver el mundo. La comida se ha convertido en una poderosa herramienta de construcción de paz. Se está utilizando para apoyar la inclusión y reintegrar a los refugiados. La comida da un impulso a la diplomacia al permitir que los países comercialicen productos agrícolas a través de una marca nacional, y los chefs de fama mundial ahora están ofreciendo sus talentos para promover el bien social. Los chefs se encuentran entre los nuevos emprendedores sociales que intentan cambiar el mundo.

2. El simbolismo emocional en la pintura de Frida Kahlo

Ponente: Dra. Myriam Marcano Torres, Miembro Correspondiente Nacional por Carabobo, puesto número 15.

Carmen Magdalena Frida Kahlo Calderón, pintora mexicana, en el mundo del arte representa un personaje que despierta fascinación en todos aquellos que conocen y admiran su obra. Su vida estuvo marcada por 3 eventos fundamentales: la poliomielitis que padeció durante su infancia, el accidente que tuvo durante su adolescencia y su matrimonio con el muralista mexicano Diego Rivera, con quien mantuvo hasta su fallecimiento una relación tóxica, enfermiza, promiscua, plagada de mutuas infidelidades y sin barreras morales.

Además del sufrimiento físico debido a las secuelas del accidente, Frida experimento un crónico padecimiento psicoemocional que deja absolutamente plasmado en sus pinturas, que podemos enmarcar dentro de la corriente del simbolismo, caracterizado por una técnica muy realista, un sentido fuertemente expresivo más allá de lo sensible, mediante la integración de su propia realidad en imágenes metafóricas, a través de las cuales no dice abiertamente sino que sugiere y en las que al tratar de eludir una información de su experiencia vital, más bien la alude.

Mediante su obra artística, Frida revela su ambivalencia emocional, su fragilidad y su fortaleza, su intensa y permanente conexión con el dolor y la muerte, su inconformidad, su insatisfacción en lo personal y afectivo, sus profundas heridas psicoemocionales, mostrándose además en el papel de víctima, de mujer crónicamente abusada, que elude su responsabilidad en el profundo conflicto en que vive, escondiéndose de su impotencia y pretendiendo encontrar fuera las respuestas que debe generar desde su propio ser.

Luego de una vida absolutamente desgarrada la genial artista sucumbe el 13 de diciembre de 1954, dejándonos un revelador mensaje en el cual asume la muerte como liberadora de su sufrimiento: “Yo espero que mi salida sea placentera... y espero no regresar nunca más”.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS

**Colección Razetti Volumen XXV
(Figura 7).**

**Editores: Dr. Enrique López Loyo y
Dr. Huniades Urbina-Medina**

**Compilador: Dr. Leopoldo Briceño-
Iragorry**

Depósito Legal DC2021000574. ISBN
978-980-6905-07-8 (Colección)

ISBN 978-980-415-029-6 (Volumen XXV)
(Solo versión electrónica)

**Editorial ATEPROCA C.A., Caracas,
Venezuela.**

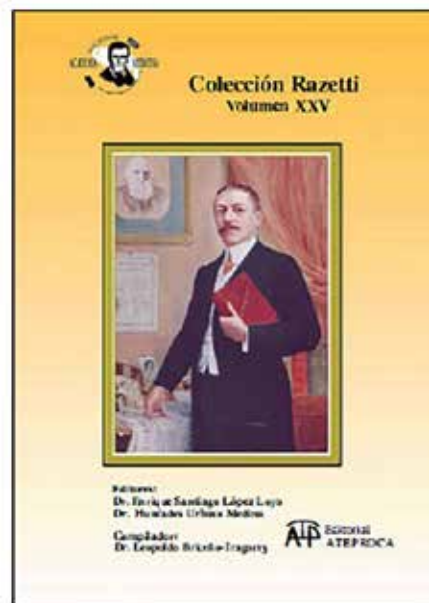


Figura 7. Colección Razetti Volumen XXV.

Resumen de contenido

Capítulo 1: Conmemoración del 50 aniversario de la Promoción del año 1969 de la Universidad Central de Venezuela. Dr. Oscar Beaujon Rubín.

Capítulo 2: “A 12 años de gerencia e innovación de la nueva academia ucevista (2008-2021)”. Dr. Nicolás Bianco Colmenares, Individuo de Número Sillón XXXIII.

Capítulo 3: “Sobre las academias”. Dr. Mauricio Gohman Yahr, Individuo de Número Sillón XXVII.

Capítulo 4: “Los posgrados médicos en la UCV. Creación y funcionamiento. Programa de especialización en ginecología oncológica como nueva especialidad”. Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero.

Capítulo 5: “Prótesis valvulares cardíacas en posición mitral y aórtica: identificación y evaluación anatomopatológica de 147 casos”. Dra. Claudia de Suárez.

Capítulo 6: “Infección por virus del papiloma humano de alto riesgo en mujeres con lesiones premalignas y malignas del cuello uterino en la ciudad de Maracaibo” Dr. José Núñez Troconis.

Capítulo 7: “Las quejas clínicas: componentes esenciales para los modelos diagnósticos”. Dr. Israel Montesdeoca.

Capítulo 8: “La filosofía y los médicos”. Dr. Julio Borges Iturriza.

Capítulo 9: “El Portal Digital de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela: Memoria Descriptiva desde su Gestación (2018-2019), hasta su Puesta en Marcha y Evolución (2020-2021)” Doctores Rafael Rangel-Aldao, Lilia Cruz y la Licenciada Yraiceles Jiménez.

Capítulo 10: “Docencia inclusiva de Medicina Materno Fetal: Propuesta para la aplicación de las inteligencias múltiples”. Drs. Jeiv Gómez, Carlos Cabrera y Pedro Faneite.

Capítulo 11: “Evaluación de la masa ósea en la posmenopausia. Unidad de diagnóstico La Floresta, 2017–2019. Maracay. Estado Aragua”. Dr. Luzardo Antonio Canache Campos.

Capítulo 12: “Eventos jurídicos por considerar con la pandemia de COVID-19”. Drs. David Martín Del Campo, Carlos Cabrera y Pedro Faneite.

Capítulo 13: “Impacto del COVID-19 a la economía. Qué podemos esperar”. Dr. Pedro Faneite, Carlos Cabrera, David Martín Del Campo y Ángel Alayón.

Capítulo 14: “Aire y asfixia. Los registros simbólicos del aire”. Dr. Carlos Rojas Malpica

Capítulo 15: “Arte y Anatomía” a cargo de los Drs. Elvia Irene Badell Madrid y Carlos Enrique Hernández Rivero.