



GACETA MEDICA

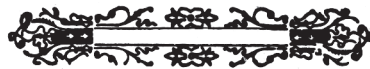
DE CARACAS

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 131 - N° 3

Julio - Septiembre 2023

Caracas - Venezuela

Indizada en

AMELYCA, AURA, BASE, BASE DE DATOS PERIODICA, BIBLAT,
BIREME, CABELLS SCHOLARLY ANALYTICS, CROSS REF, DIRECTORY
OF OPEN ACCESS JOURNAL(DOAJ), Elsevier Scopus, EuroPub, GOOGLE
ANALYTICS, GOOGLE SCHOLAR, Latindex, LILACS, MIAR, ORCID,
PUBLONS, PubMed, REDIB, Research Gate, REPOSITORIO SABER UCV,
SCIELO, SCIMAGO, WEB OF SCIENCE, WORLDCAT

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. Enrique Santiago López-Loyo

Volumen 131

Nº 3

Julio-Septiembre 2023

Í N D I C E

EDITORIAL

El cambio climático y la salud pública
Enrique Santiago López-Loyo 485

ARTÍCULOS ORIGINALES

Utilización de un disolvente biocompatible del polidimetilsiloxano (silicón) en un modelo experimental
Linda Rincón-Rubio, Marisela Cemborain-Valarino, Bernardette Gil-Masroua, Angélique Bookaman-Salazar,
Enrique López-Loyo 489

Duelo anticipado en familiares de pacientes en Cuidados Paliativos
Goldy Bambague, Blanca Cecilia Díaz Chavarro, Dolly Villegas Arenas, Simón Giraldo Oliveros 501

Procrastinación académica en estudiantes de una universidad privada de la Amazonía peruana: Un estudio transversal
Edwin Gustavo Estrada-Araoz, Néstor Antonio Gallegos Ramos, Marilú Farfán Latorre, Willian Gerardo Lavilla
Condori, Jhemy Quispe Aquisé, Yolanda Paredes Valverde, Rosel Quispe Herrera 509

Factores que contribuyen a la incidencia de hipertensión en el área de trabajo del centro de salud pública Bara
Baraya de la ciudad de Makassar
Sri Hartina, Arsunan Arsin, Nur Nasry Noor, Ridwan Amiruddin, Erniwati Ibrahim, Suriah 518

Efectos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total
en un modelo animal
Linda Rincón-Rubio, Angélique Bookaman-Salazar, Marisela Cemborain-Valarino, Bernardette Gil-Masroua,
Katiana Gutiérrez-Barroso, Enrique López-Loyo 526

Características clínicas de los pacientes con cáncer de esófago torácico y resultados de su tratamiento quirúrgico
Fariz Jamalov, Rauf Agayev, Idris Akhundov, Tarana Jamalova, Shahin Huseynov S, Lale Lyatifova 539

Eficacia de la citología, colposcopia y microcolpohisteroscopia en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales
de cuello uterino
Claudia Leal Díaz, José Carmona García, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, José V. Franco Soto 549

Estandarización de la técnica PCR anidada para la detección de las translocaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1*
y *BCR/ABL* en pacientes con leucemia mieloide aguda remitidos a la Unidad de Diagnóstico Molecular de la Fundación
Jacinto Convit
Thais Rivodó, Juan M. Núñez, Betania V. Rodríguez, María A. Duarte, Antonietta Porco, Daniela A. Escobar,
Ana F. Convit 563

Serrapeptasa como coadyuvante anti-inflamatorio
Posterior a trauma quirúrgico. Estudio experimental
Linda Rincón-Rubio, Bernardette Gil-Masroua, Marisela Cemborain-Valarino, Angélique Bookaman-Salazar,
Katiana Gutiérrez Barroso, Carlos Ciangherotti Franco, Enrique López-Loyo 575

Estudio piloto de la prevalencia del consumo de cigarrillos en adultos jóvenes en Maracaibo, Venezuela
Carlos Silva Paredes, Marien Semprun, Valmore Bermúdez 595

Importancia de la unión de corticosteroides a proteínas del plasma sanguíneo en el mecanismo del radioprotector RS-10 que afecta la función de la corteza suprarrenal Nadezhda N Omelchuk	603
Efecto de los suplementos con hoja de moringa durante el embarazo: estudio de seguimiento sobre el desarrollo de niños en preescolar en área rural, Indonesia Andi Dian Purnama Sari Syafri, Abdul Salam, Veni Hadju, Nurzakiah Hasan, Nurpudji Astuti Daud, Masni, Hasan Basri	612
Estudio de validación del Cuestionario de Gratitud GQ-6 en una muestra de población general venezolana de adultos jóvenes Diego García-Álvarez, Juan Hernández-Lalinde, María José Soler Blanca Rincón-Gill, Maria Paula Urdaneta-Barroeta	625
COVID-19: Estudio hematológico y de parámetros de laboratorio de los pacientes hospitalizados durante la segunda y tercera ola epidémica (2021-2022) en una clínica privada de Caracas, Venezuela Aixa Müller, Andrés Soyano, Luis Chirinos, Alberto Ochoa A, Guillermo Perez, William Vidal, Iraima Ramírez, Alejandro Galea, Grecia Molina, Mario Comegna, Maximiliano Ravard, Karim Otero, Maritza Durán, Francisca Ruiz, Judith Piña, Héctor Marcano, Jorge Domínguez	640
Efecto de las Cápsulas de Semilla de Calabaza Sobre el Estado Nutricional y los Niveles de Hemoglobina de Mujeres Embarazadas con Deficiencia Energética Crónica Arine Tri Nurrahmi, Aminuddin Syam, Abdul Salam, Nurhaedar Jafar, Rahayu Indriasari, Nurzakiah Hasan	650
Morbilidad por enfermedad urogenital en la población adulta e infantil de la región de Osh durante el período de 2010 a 2019 Isabek Tazhidinovich Gulamov, Kuttubek Temirzhanovich Abylov, Raiimbek Uulu Nurlan, Maksatbek Ermekalievich Satyvaldiev, Romanbek Kalmatovich Kalmatov, Talantbek Abdullaevich Batyraliev	656
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Conceptos actuales del diagnóstico y tratamiento de la artritis psoriásica Juan Camilo Santacruz, Marta Juliana Mantilla, Gustavo Rodríguez-Salas, Igor Rueda, Ana María Santos, Sandra Pulido, Ángel Arzuaga, Eduardo Tuta Quintero, John Londoño	662
El ejercicio profesional de la medicina y las redes sociales: consideraciones bioéticas José Ramón Urdaneta, Nasser Baabel Zambrano	678
Revisión Sistemática del Instrumento de Resiliencia Hospitalaria: ¿Se adapta a la Era de la Disrupción? Mariajose Riaño-Camperos, Jendy Valentina Melo-Contreras, Tatiana Marín-Avellaneda, Ginna Pérez-Reyes, Leonardo Becerra-Millán, Víctor Caicedo-Téllez, Gloria Silva-Monsalve, Enna Beatriz Jaimes-Duarte, Diego Rivera-Porras	693
CASOS CLÍNICOS	
Reporte de un caso de intento de suicidio por autocorte con resultado en fractura laríngea Muhammad Fadjar Perkasa	712
Dacriocistorrinostomía endoscópica como tratamiento de las obstrucciones de la vía lagrimal: presentación de serie de casos Muhammad Fadjar Perkasa, Cita Nurinsani Akhmad	716
PERSPECTIVAS	
Hablemos de honorarios médicos en la publicidad de las redes sociales Germán Rojas Loyola	722
Vacunas y embarazo. Perspectiva actual Carlos Cabrera Lozada, Jeiv Gómez, Yeyderli Robayo, Saúl Kizer, Pedro Fancite	733
HISTORIA Y BIOGRAFÍAS	
Estudios anatómicos en la Universidad Central de Venezuela durante 1763-1963 Rafael Romero-Reverón	742
Historia de los Congresos Organizados por la Academia Nacional de Medicina de Venezuela Luz Cruz	749
VARIOS	
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	767
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	772

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. Enrique Santiago López-Loyo

Volume 131

No. 3

July-September 2023

I N D E X

EDITORIAL

Climate change and public health
Enrique Santiago Lopez-Loyo 485

ORIGINAL ARTICLES

Use of a biocompatible solvent of polydimethylsiloxane (silicone) in an experimental model
Linda Rincon-Rubio, Marisela Cemborain-Valarino, Bernardette Gil-Masroua, Angeliq Bookaman-Salazar,
Enrique Lopez-Loyo 489

Anticipatory grief in relatives of palliative care patients
Goldy Bambague, Blanca Cecilia Diaz Chavarro, Dolly Villegas Arenas, Simon Giraldo Oliveros 501

Academic procrastination in students at a private university in the Peruvian Amazon: A cross-sectional study
Edwin Gustavo Estrada-Araoz, Nestor Antonio Gallegos Ramos, Marilu Farfan Latorre, Willian Gerardo Lavilla
Condori, Jhemy Quispe Aquise, Yolanda Paredes Valverde, Rosel Quispe Herrera 509

Factors Contributing to the Incidence of Hypertension in the Work Area of the Bara Baraya Public Health Center
Makassar City
Sri Hartina, Arsunan Arsin, Nur Nasry Noor, Ridwan Amiruddin, Erniwati Ibrahim, Suriah 518

Effects of subdermal injection of pentoxifylline on the integration of full-thickness skin grafts in an animal model
Linda Rincon-Rubio, Angeliq Bookaman-Salazar, Marisela Cemborain-Valarino, Bernardette Gil-Masroua,
Katiana Gutierrez-Barroso, Enrique Lopez-Loyo 526

Clinical features of patients with cancer of the thoracic esophagus and results of their surgical treatment
Fariz Jamalov, Rauf Agayev, Idris Akhundov, Tarana Jamalova, Shahin Huseynov S, Lale Lyatifova 539

Efficacy of cytology, colposcopy and microcolpohysteroscopy in the diagnosis of intraepithelial lesions
of the uterine cervix
Claudia Leal Diaz, Jose Carmona Garcia, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Jose V. Franco Soto 549

Standardization of the nested PCR technique for the detection of PML/RAR α , RUNX1/RUNX1T1 and BCR/ABL
translocations in patients with acute myeloid leukemia referred to Unidad de Diagnóstico Molecular de la Fundación
Jacinto Convit 563

Serrapeptase as an anti-inflammatory adjuvant after
Surgical trauma. Experimental study
Linda Rincon-Rubio, Bernardette Gil-Masroua, Marisela Cemborain-Valarino, Angeliq Bookaman-Salazar,
Katiana Gutierrez Barroso, Carlos Ciangherotti Franco, Enrique Lopez-Loyo 575

Pilot study of the prevalence of the cigarette use among young adults in Maracaibo, Venezuela
Carlos Silva Paredes, Marien Semprun, Valmore Bermudez 595

Significance of corticosteroids binding to blood plasma proteins in the mechanism of the RS-10 radioprotector
affecting the function of the adrenal cortex
Nadezhda N Omelchuk 603

Effect of Moringa leaf supplements during pregnancy: Follow-up study on the development of pre-school children in rural area, Indonesia Andi Dian Purnama Sari Syafri, Abdul Salam, Veni Hadju, Nurzakiah Hasan, Nurpudji Astuti Daud, Masni, Hasan Basri	612
Validation study of the Gratitude Questionnaire–Six Item Form in a Venezuelan general population sample of young adults Diego Garcia-Alvarez, Juan Hernandez-Lalinde, Maria Jose Soler Blanca Rincon-Gill, Maria Paula Urdaneta-Barroeta	625
COVID-19: Hematological and laboratory parameters in patients hospitalized during the second and third epidemic wave (2021-2022) at a private hospital in Caracas, Venezuela Aixa Muller, Andres Soyano, Luis Chirinos, Alberto Ochoa A, Guillermo Perez, William Vidal, Iraima Ramirez, Alexandro Galea, Grecia Molina, Mario Comegna, Maximiliano Ravard, Karim Otero, Maritza Duran, Francisca Ruiz, Judith Pina, Hector Marcano, Jorge Dominguez	640
Effect of Pumpkin Seed Capsules on Nutritional Status and Hemoglobin Levels of Pregnant Women with Chronic Energy Deficiency Arine Tri Nurrahmi, Aminuddin Syam, Abdul Salam, Nurhaedar Jafar, Rahayu Indriasari, Nurzakiah Hasan	650
Urogenital disease morbidity among the adult and child population of the Osh Region for the period from 2010 to 2019 Isabek Tazhidinovich Gulamov, Kuttubek Temirzhanovich Abylov, Raiimbek Uulu Nurlan, Maksatbek Ermekalievich Satyvaldiev, Romanbek Kalmatovich Kalmatov, Talantbek Abdullaevich Batyraliev	656
REVIEW ARTICLES	
Current concepts of diagnosis and treatment of psoriatic arthritis Juan Camilo Santacruz, Marta Juliana Mantilla, Gustavo Rodriguez-Salas, Igor Rueda, Ana Maria Santos, Sandra Pulido, Angelo Arzuaga, Eduardo Tuta Quintero, John Londoño	662
The professional practice of medicine and social networks: bioethical considerations Jose Ramon Urdaneta, Nasser Baabel Zambrano	678
Systematic review on the efficacy of behavioral activation therapy in the management of adult patients with depression Mariajose Riano-Camperos, Jendy Valentina Melo-Contreras, Tatiana Marin-Avellaneda, Ginna Perez-Reyes, Leonardo Becerra-Millan, Victor Caicedo-Tellez, Gloria Silva-Monsalve, Enna Beatriz Jaimes-Duarte, Diego Rivera-Porras	693
CLINICAL CASES	
A case report on attempted suicide by self-slitting resulting in laryngeal fracture Muhammad Fadjar Perkasa	712
Endoscopic dacryocystorhinostomy as treatment for lacrimal pathway obstructions: Serial case reports Muhammad Fadjar Perkasa, Cita Nurinsani Akhmad	716
PERSPECTIVES	
Let's talk about medical fees in social media advertising German Rojas Loyola	722
Vaccines and pregnancy. Current perspective Carlos Cabrera Lozada, Jeiv Gomez, Yeyderli Robayo, Saul Kizer, Pedro Faneite	733
HISTORY AND BIOGRAPHIES	
Anatomical studies at Universidad Central de Venezuela during 1763-1963 Rafael Romero-Reverón	742
History of the Congresses Organized by the National Academy of Medicine of Venezuela Lilia Cruz	749
VARIOUS	
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	767
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	772

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2022-2024

Presidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta

Vicepresidente: Dr. Huníades Urbina-Medina

Secretario: Dr. Marco Sorgi Venturoni

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:	Vacante	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:	Vacante	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Dr. Otto Rodríguez Armas	Sillón XXIX:	Vacante
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:	Vacante	Sillón XXXII:	Dra. Ofelia Uzcátegui U.
Sillón XIII:	Dr. José Francisco	Sillón XXXIII:	Vacante
Sillón XIV:	Dr. Oscar Beaujón Rubín	Sillón XXXIV:	Vacante
Sillón XV:	Dr. Víctor Ruesta	Sillón XXXV:	Vacante
Sillón XVI:	Dr. Harry Acquatella M	Sillón XXXVI:	Vacante
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

Miembros Correspondientes Nacionales

1. Dra. Eddy Verónica Mora (Carabobo)
2. Dr. José Alberto Briceño Polacre (Trujillo)
3. Dr. Jorge García Tamayo (Zulia)
4. Dr. José Luis Cevallos (Caracas)
5. Dr. Israel Montes de Oca (Caracas)
6. Dr. Carlos Rojas Malpica (Carabobo)
7. Dra. Laura C Vásquez de Ricciardi (Trujillo)
8. Dr. Jesús Enrique González Alfonso (Caracas)
9. Dr. Oswaldo Guerra Zagarzazu (Carabobo)
10. Dr. Saúl Peña Arciniegas (Caracas)
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. Dr. Carlos Cabrera Lozada (Caracas)
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. Dr. Felipe de Jesús Díaz Araujo (Zulia)
23. Dra. Nelly Petit (Zulia)
24. Dra. Alba Cardozo (Caracas)
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Dr. César Blanco Rengel (Caracas)
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Trujillo)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Monagas)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Dra. Marianella Herrera Cuenca (Caracas)*
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Dr. Eduardo Morales Briceño (Caracas)
34. Dra. Laddy Casanova de Escalona (Carabobo)
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. Dra. Susana Banco Sobrino (Caracas)*
43. Dr. José Manuel De Abreu D'Monte (Caracas)
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Dr. Aderito De Sousa (Caracas)
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. Dr. Gianfranco Parati (Italia)*
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. Vacante
23. Dr. Jörg G.D. Bikmayer (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. Dr. Gabriel Carrasquilla (Colombia)
29. Dr. Janis V. Klavins (Estados Unidos)
30. Vacante

Invitados de Cortesía

(Dado su carácter todavía no son Académicos)

Dra. Belkysolé Alarcón de Noya
Dr. Rafael Arteaga Romero
Dra. Elvia Irene Badell Madrid
Dr. Antonio Cartolano
Dr. Pedro Ignacio Carvallo
Dr. Jaime Díaz Bolaños
Dra. Maritza Durán
Dr. Antonio A Eblen Zajjur
Dr. Mariano Fernández S.
Dr. Cutberto Guarapo Rodríguez
Dr. Peter Gunczler
Dr. David Lobo
Dra. Ana María Martínez
Dr. Sigfrido Miranda

Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. Omar Reyes Morales
Dr. Francisco Alejandro Rísquez
Dra. Ingrid Rivera
Dr. Jesús Rodríguez Ramírez
Dr. Germán Rojas Loyola
Dr. Jesús Romero Guarecuco
Dr. Rafael Romero Reverón
Dr. Tomás José Sanabria Borjas
Dr. Daniel Sánchez
Dr. Herbert Stegemann
Dr. Joselit Torres
Dra. María Yanes Herrera

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

Editor en jefe (Editor in Chief)

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 Aoín (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Venezuela)

Dr. Gustavo Aroca (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. Franco Calderaro di Ruggiero (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Clínica Razetti, 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. Huníades 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. José Esparza (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, EE.UU)
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 (MedStar Health Baltimore, Maryland, 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 2022-2024

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

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Acquatella Monserratte Harry	hacquatella@gmail.com
Aoín Soulie Claudio	caouns@gmail.com
Apitz-Castro Rafael	rapitz@gmail.com
Beaujon Rubín Oscar	obr9773582mbb@gmail.com
Faneite Antique Pedro	faneitep@gmail.com
López-Loyo Enrique Santiago	lopezloyoe@gmail.com
Muci-Mendoza Rafael	rafaelmuci@gmail.com
Saade Aure Miguel	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: Oscar Beaujon Rubín

Secretario: Pedro Faneite Antique

1. COMISIÓN DE MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

Durán Maritza	maritzamanueladaniela@gmail.com
González Reyes Marino	marinojgonzalez@gmail.com
Montes de Oca Israel	israelmontesdeoca18@gmail.com
Morales Briceño Eduardo	eduardomoralesb@gmail.com
Müller Aixa	asoyano@gmail.com
Poleo José Ramón	jpoleo@gmail.com
Rivera Ingrid	draingridderma@gmail.com
Rojas Malpica Carlos	carlucho2013@gmail.com
Rodríguez Casas José	rodriguezcasasjose@yahoo.com
Stegemann Herbert	hstegema@gmail.com

2. COMISIÓN DE CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Aoín Soulie Claudio	caouns@gmail.com
Blanco Rengel César	cblanco1@hotmail.com
Blandenier de Suarez Claudia	bds.ca18@gmail.com
Calderaro Di Ruggiero Franco	francocalderarod@hotmail.com
Cardozo Alba	aeco6000@hotmail.com
De Abreu José Manuel	josemanueldeabreu@gmail.com
Díaz Bolaños Jaime	jaime.diazbolaos@gmail.com
Guarecuco Jesús Romero	jesus.jg5.jrg@gmail.com
Krivoy Saúl	alfabeta38@gmail.com
López-Loyo Enrique Santiago	lopezloyoe@gmail.com
Martín Piñate Felipe	felipemartinp@yahoo.es
Miranda Sigfrido	sigfrido.miranda@gmail.com
Mora Eddy Verónica	eddyveronica@gmail.com
O'Daly Carbonel José Antonio	jaocjesus@hotmail.com
Saade Aure Miguel	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: José Manuel De Abreu

Secretario: Franco Calderaro Di Ruggiero

Comisiones Científicas para el bienio 2022-2024

3. COMISIÓN DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

Arteaga Romero Rafael
Badell Madrid Elvia
Ceballos García Luis
Francisco José Manuel
Lobo David
López de Blanco Mercedes
Mondolfi María Eugenia
Rojas Loyola Germán
Sileo Enriqueta
Urbina-Medina Huniades

radar25@gmail.com
elvirenebadell@hotmail.com
luisceballosg@gmail.com
chenofra@gmail.com
davidloboker@gmail.com
checheta75@gmail.com
memondolfi@gmail.com
grojasloyola@gmail.com
enriquetasileo6@gmail.com
urbinamedina@gmail.com

Presidente: Enriqueta Sileo

Secretario: Germán Rojas Loyola

4. COMISIÓN DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Cabrera Lozada Carlos
Calderaro Di Ruggiero Franco
Canache Campos Luzardo Antonio
Faneite Antieque Pedro
Kizer Saúl
Núñez Troconis José
Yabur Juan A.

carloscabreralezada@gmail.com
francocalderarod@hotmail.com
icanachec@gmail.com
faneitep@hotmail.com
kizeres@gmail.com
jtnunezt@gmail.com
jayabur@gmail.com

Presidente: Saúl Kizer

Secretario: Franco Calderaro Di Ruggiero

5. COMISIÓN DE MEDICINA SOCIAL, SALUD PÚBLICA Y EDUCACIÓN MÉDICA

Esparza José
Fernández Mariano
Francisco José Manuel
González Reyes Marino
Lobo David
Morales Briceño Eduardo
Peña Arciniegas Saul
Reyes Omar
Sánchez Daniel
Stegemann Herbert
Yabur Juan Antonio
Yanes María

jose.esparza5@live.com
marianofernandez@ucv.ve
chenofra@gmail.com
marinogonzalez@gmail.com
davidloboker@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
saulpena09@gmail.com
oreyesmorales@gmail.com
danielsanchez24@yahoo.com
hstegema@gmail.com
jayabur@gmail.com
cridan2009@hotmail.com

6. COMISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS

Comisiones Científicas para el bienio 2022-2024

Acquatella Monseratte Harry
Cruz Lilia
Goihman Yahr Mauricio
O'Daly Carbonell José
Palacios Igor
Perdomo de Ponce Doris
Rodríguez Ramírez Jesús
Romero Reverón Rafael
Soyano López Andrés
Vanegas Horacio

hacquatella@gmail.com
lcr3118@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
jaocjesus@hotmail.com
ipalacios@mgh.harvard.edu
dorisdeponce21@gmail.com
drjmrodriguezr@yahoo.es
rafa1636@yahoo.es
soyanolop@gmail.com
horaciovan@gmail.com

7. COMISIÓN DE BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

Apitz-Castro Rafael
Goihman Yahr Mauricio
Guevara José María
Nézer de Landaeta Isis
Rojas Loyola Germán
Rivera Ingrid
Sánchez Daniel
Sileo Enriqueta
Soyano López Andrés

rapitz@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
josemaguir@gmail.com
landaetanezer@yahoo.com
grojasloyola@gmail.com
draingridderma@gmail.com
danielsanchez24@yahoo.com
enriquetasileo6@gmail.com
soyanolop@gmail.com

8. CULTURA Y HUMANISMO

Arteaga Romero Rafael
Durán Maritza
Goihman Yahr Mauricio
López-Loyo Enrique Santiago
Marcano Myriam
Rodríguez Ramírez Jesús
Rojas Malpica Carlos
Romero Reverón Rafael

radar25@gmail.com
maritzamanueladan-iela@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
lopezloyoe@gmail.com
mmarcanot@hotmail.es
drjmrodriguezr@yahoo.es
carlucho2013@gmail.com
rafa1636@yahoo.es

Presidente: Myriam Marcano

Secretario: Carlos Rojas Malpica

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, doble ciego, por personas con competencias similares a las de los productores del trabajo (pares) para su debida evaluación. Una vez recibida la opinión de los árbitros, el Comité Editorial tomará la decisión final de su aceptación para publicación. Queda entendido que el Comité Editorial puede rechazar un manuscrito, sin necesidad de acudir al proceso de arbitraje, si se incumple con lo establecido en las normas.

Todos los trabajos deberán ser enviados por Internet en Microsoft Word, a doble espacio, letra Times New Roman tamaño 12.

La GMC solicitará bajo la modalidad de Donación a la Fundación Rísquez de la Academia Nacional de Medicina, una cuota que será establecida e indicada al autor luego de ser aceptado su artículo. Esta donación permitirá cubrir los requerimientos del pago de producción, publicación y asignación de DOI. Quedarán exentos de esta Donación los miembros de la Academia Nacional de Medicina, los Docentes de Universidades Nacionales y los Miembros de Sociedades Científicas, de estas instituciones localizadas en Venezuela. Los manuscritos para números especiales, encomendados por el Comité Editorial a los Editores Ejecutivos, no serán arbitrados; serán solamente supervisados por el Comité Editorial. Las

decisiones del Comité Editorial sobre un manuscrito son inapelables, sean aquellos arbitrados o no. Los comentarios y recomendaciones de los árbitros serán recibidos en forma escrita, y de manera anónima, se enviarán a los autores.

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: Aouin-Soulie C. Estado actual de la salud en Venezuela. En: Aouin-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

NORMAS PARA LOS AUTORES

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 en 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 considerados 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 en un archivo de Microsoft Word a los correos:

editorseniorgmc@gmail.com

astern88@gmail.com

editorenjefegmc@gmail.com

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: (+58-12) 482.18.68 (+58-12) 483.21.94 e-mail: acamedve880@gmail.com • sitio web. <http://www.anm.org.ve>

Biblioteca Academia Nacional de Medicina. Teléfono: (+58-12) 481.89.39. 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

El cambio climático y la salud pública

Enrique Santiago López-Loyo

Se entiende por cambio climático al proceso dinámico mediante el cual se producen modificaciones progresivas del patrón climático del planeta, el cual como consecuencia ha llevado a un aumento de la frecuencia, intensidad y duración de fenómenos meteorológicos extremos, así como de los desastres naturales. Sin duda alguna que estas variables afectan a la salud de la población poniendo en contacto frecuente al hombre con los factores de riesgo de las enfermedades. Los desequilibrios se identifican en una temperatura ambiente considerada subóptima, el aumento del nivel del mar, el aumento de la frecuencia de incendios forestales e inundaciones con un amplio rango de áreas geográficas. Esto lleva a un efecto modificador de los factores demográficos, socioeconómicos y ambientales, sabiendo que las poblaciones que habitan en el área costera son particularmente susceptibles al cambio climático. Es importante destacar que en otras áreas geográficas el cambio climático puede favorecer algunos beneficios potenciales transformando un medio ambiente originalmente hostil en más habitable y con un suministro suficiente de alimentos (1).

ORCID: 0000-0002-345-5894

Editor en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas. Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. (lopezloyoe@gmail.com).

Oficialmente el Panel Intergubernamental sobre Cambio Climático (IPCC) lo define como “un cambio en el estado del clima que puede identificarse por cambios en la media y/o la variabilidad de sus propiedades, y que persiste durante un período prolongado, generalmente por décadas o más largo». Establecen como muy importantes las consideraciones sobre la salud mental de la población mundial, lo cual incluye reacciones al estrés con sufrimiento emocional intenso, angustia después de una emergencia que puede ser superable solo si se satisfacen las necesidades básicas y se restablece la seguridad en su entorno luego de sucesos naturales, problemas de salud física relacionados con el estrés, tales como la afectación del sistema inmunológico que potencia la vulnerabilidad a la contaminación del aire y las enfermedades transmitidas por el agua. Cuando la angustia se hace crónica aparecen trastornos del sueño, que agravan la inestabilidad emocional y afectan el bienestar psicosocial. Y luego de eventos climáticos extremos, aumentan los riesgos de desarrollar enfermedades cardiovasculares y autoinmunes y potencialmente cáncer, así como alteraciones específicas de la salud mental que incluyen condiciones depresivas y de ansiedad. Los peligros relacionados con el clima provocan tensiones en las relaciones interpersonales y violencia de pareja que pueden terminar con la separación familiar y la desconexión de los sistemas de apoyo social a los niños por reubicaciones temporales intempestivas.

También el riesgo de suicidio puede ser mayor entre quienes han experimentado peligros por fenómenos naturales, recordando que el aumento de la temperatura ambiental se relaciona con una frecuencia elevada de suicidios en muchos países (2).

El cambio climático está también relacionado con el uso de combustibles fósiles como el carbón y los derivados del petróleo, que son responsables del efecto invernadero, siendo la población pediátrica la que presenta mayor vulnerabilidad de su salud, más aún quienes se encuentran en situación de desventaja socioeconómica. Los mecanismos de defensa biológica para desintoxicar las sustancias químicas, reparar el daño del ADN y brindar protección inmune son inmaduros en los niños, lo que aumenta su vulnerabilidad al estrés psicosocial y a los tóxicos físicos. Los niños respiran más aire en relación con su peso corporal que los adultos, lo que aumenta su exposición a los contaminantes del mismo, y sus vías respiratorias más estrechas son vulnerables a la constricción por la contaminación del aire y los alérgenos, de igual manera son más afectados por las altas temperaturas por compromiso de termorregulación inestable. Los desplazamientos de grandes volúmenes poblacionales por contingencias climáticas afectan el proceso de socialización por abandono de hogares y de escuelas, con secuelas de inestabilidad emocional y de mal seguimiento de control de niños sanos o programas de vacunación (3).

Han sido identificadas todas las amenazas y las profundas influencias de los efectos del cambio climático en la salud humana a escala individual, comunitaria y poblacional, sin embargo, sigue existiendo una importante desconexión entre el punto de atención al paciente y el desarrollo académico y de políticas públicas sanitarias de más alcance que vinculen los factores de riesgo ambientales con resultados adversos para la salud. Además, la salud humana, sometida a grandes brechas de equidad en la cobertura y atención de servicios, parece hasta ahora resultar insuficiente para afrontar los desafíos de identificación temprana de riesgos, programas de mitigación y adecuación de estrategias de educación médica comunitaria que sean capaces de afrontar los impactos del cambio climático (4).

Se considera al cambio climático como la mayor amenaza para la salud del siglo XXI, porque afecta vidas de forma directa e indirecta, socavando aspectos determinantes ambientales y sociales de la salud. Por lo cual se requiere “descarbonizar” las economías y crear mecanismos de resiliencia para defender el derecho humano a la salud que es inalienable, proteger el medio ambiente y lograr la adecuación de buenas prácticas financieras (5).

Los médicos como responsables de la atención sanitaria y fuentes de información confiables, tenemos un papel importante que desempeñar para ayudar a los pacientes a comprender cómo el cambio climático y la calidad del aire influyen en su salud, además de ser los profesionales más eficaces para crear conciencia sobre las conductas de protección ambiental que puedan contribuir a la desaceleración de los procesos de alto impacto global que condicionan ese cambio climático.

REFERENCIAS

1. Zhao Q, Yu P, Mahendran R, Huang W, Gao Y, Yang Z, et al. Global climate change and human health: Pathways and possible solutions. *Eco-Environment & Health*. 2022;1(2);53-62.
2. World Health Organization. Mental Health and Climate Change: Policy Brief. 2022. Chromeextension://efaidnbmnnnibpcajpcgclclefindmkaj/https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354104/9789240045125-eng.pdf
3. Perera F, Nadeau K. Climate Change, Fossil-Fuel Pollution, and Children's Health. *N Engl J Med*. 2022;386:2303-2314.
4. Keswani A, Akselrod H, Anenberg SC. Health and Clinical Impacts of Air Pollution and Linkages with Climate Change. *N Engl J Med Evid*. 2022;1(7).
5. Campbell-Lendrum D, Neville T, Schweizer C, Neira M. Climate change and health: three grand challenges. *Nat Med*. 2023;29:1631-1638.

Climate change and public health

Enrique Santiago López-Loyo

Climate change is understood to be the dynamic process through which progressive modifications of the planet's climate pattern occur, which as a consequence has led to an increase in the frequency, intensity and duration of extreme meteorological phenomena, as well as natural disasters. Undoubtedly, these variables affect the health of the population, putting man in frequent contact with disease risk factors. Imbalances are identified in an ambient temperature considered suboptimal, sea level rise, increased frequency of forest fires and floods with a wide range of geographic areas. This leads to a modifying effect of demographic, socioeconomic and environmental factors, knowing that the populations that inhabit the coastal area are particularly susceptible to climate change. It is important to note that in other geographic areas climate change may favor some potential benefits by transforming an originally hostile environment into a more habitable one with a sufficient food supply (1).

Officially, the Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) defines it as “a change in the state of the climate that can be identified by changes in the average and/or the variability of its properties, and that persists for a prolonged period, generally for decades or longer”. They establish as very important the considerations about the mental health of the world population, which includes reactions to stress with intense emotional suffering, anguish after an emergency that can be overcome only if basic needs are met and the safety in their environment after natural events, stress-related physical health problems, such as compromised immune systems that increase vulnerability to air pollution and waterborne diseases. When distress becomes chronic, disorders appear of sleep, which exacerbate emotional instability and affect psychosocial well-being. And after extreme weather events, the risks of developing cardiovascular and autoimmune diseases and potentially cancer, as well as specific mental health disorders including depressive and anxiety conditions, increase. Climate-related hazards cause tensions in interpersonal relationships and partner violence that can end with family separation and disconnection from social support systems for children due to untimely temporary relocations. The risk of suicide may also be higher among those who have experienced dangers from natural phenomena, remembering that the increase in environmental temperature is

ORCID 0000-0002-345-5894

Chief Editor of the Gaceta Médica de Caracas. Chair Number Individual XXXI of the National Academy of Medicine of Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. (lopezloyoe@gmail.com).

related to a high frequency of suicides in many countries (2).

Climate change is also related to the use of fossil fuels such as coal and petroleum derivatives, which are responsible for the greenhouse effect, with the pediatric population being the one with the greatest health vulnerability, even more so those who are in a disadvantaged situation. socioeconomic. Biological defense mechanisms to detoxify chemicals, repair DNA damage, and provide immune protection are immature in children, increasing their vulnerability to psychosocial stress and physical toxins. Children breathe more air relative to their body weight than adults, increasing their exposure to air pollutants, and their narrower airways are vulnerable to constriction from air pollution and allergens, just as they are more affected by high temperatures due to compromise of unstable thermoregulation. Displacements of large population volumes due to climatic contingencies affect the socialization process due to the abandonment of homes and schools, with consequences of emotional instability and poor monitoring of healthy children or vaccination programs (3).

All the threats and profound influences of the effects of climate change on human health at the individual, community and population scales have been identified, yet a significant disconnect remains between the point of care and academic and policy development. Wider public health policies that link environmental risk factors with adverse health outcomes. In addition, human health, subject to large gaps in equity in service coverage and care, so far seems to be insufficient to face the challenges of early risk identification, mitigation programs and adaptation of community medical education strategies that are capable of coping with the impacts of climate change (4).

Climate change is considered the greatest health threat of the 21st century, because it directly and indirectly affects lives, undermining environmental and social determinants of health. Therefore, it is necessary to “decarbonize” economies and create resilience mechanisms to defend the human right to health, which is inalienable, protect the environment, and achieve the adaptation of good financial practices (5).

Physicians, as caregivers and trusted sources of information, have an important role to play in helping patients understand how climate change and air quality influence their health, as well as being the most effective practitioners in creating awareness about environmental protection behaviors that can contribute to the slowdown of the processes of high global impact that condition this climate change.

REFERENCES

1. Zhao Q, Yu P, Mahendran R, Huang W, Gao Y, Yang Z, et al. Global climate change and human health: Pathways and possible solutions. *Eco-Environment & Health*. 2022;1(2);53-62.
2. World Health Organization. Mental Health and Climate Change: Policy Brief. 2022. Chromeextension://efaidnbnmnnciipcagjpcglclefindmkaj/<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/354104/9789240045125-eng.pdf>
3. Perera F, Nadeau K. Climate Change, Fossil-Fuel Pollution, and Children’s Health. *N Engl J Med*. 2022;386:2303-2314.
4. Keswani A, Akselrod H, Anenberg SC. Health and Clinical Impacts of Air Pollution and Linkages with Climate Change. *N Engl J Med Evid*. 2022;1(7).
5. Campbell-Lendrum D, Neville T, Schweizer C, Neira M. Climate change and health: Three grand challenges. *Nat Med*. 2023;29:1631-1638.

Utilización de un disolvente biocompatible del polidimetilsiloxano (silicón) en un modelo experimental

Use of a biocompatible solvent of polydimethylsiloxane (silicone) in an experimental model

Linda Rincón-Rubio¹, Marisela Cemborain-Valarino², Bernardette Gil-Masroua³,
Angelique Bookaman-Salazar⁴, Enrique López-Loyo⁵

RESUMEN

La ruptura o filtración de los implantes de la glándula mamaria hacen necesario retirar el silicón del bolsillo periprotésico, por lo que se plantea el uso de una sustancia inocua que permita eliminar la mayor cantidad del mismo. El objetivo del presente estudio fue evaluar la posibilidad de la existencia de un disolvente del polimetilsiloxano, biocompatible y eficiente, para ser utilizado en el bolsillo periprotésico que contenga silicón libre. Se realizó un estudio experimental, comparativo, transversal, de casos y controles. La muestra estuvo compuesta por 7 ratas de la cepa Sprague-Dawley, con peso comprendido entre 150 y 200 g. En la primera fase se elaboraron disolventes de silicón biocompatibles, se probaron macroscópicamente en 2 colgajos resecaados de abdominoplastias de 2 pacientes femeninas que se

impregnaron con gel de silicón cohesivo de implantes mamarios lisos. La segunda fase fue la experimental en 3 etapas que incluyeron la disección de dos bolsillos supra-aponeuróticos de 1 x 1 cm en el dorso de la rata y se tomó biopsia control. Dentro de cada bolsillo se introdujo un fragmento de un implante de silicón de gel altamente cohesivo con cierre posterior del bolsillo. El día 30 del estudio se retiraron los fragmentos de los implantes y se procedió a la toma de otra biopsia. Posteriormente se lavaron los bolsillos con solución fisiológica, Disolvente A y Disolvente B. El día 45 se tomó la biopsia final. Las biopsias presentaron cambios inflamatorios en mayor grado en las muestras con silicón que en las lavadas con solución fisiológica o disolvente. También hubo cambios de celularidad con mayor número de células inflamatorias de tipo leucocitos polimorfonucleares en donde había silicón y mayor número de células gigantes de tipo cuerpo extraño en donde se usaron

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.2>

ORCID: 0005-0005-3780-9692¹
ORCID: 0009-0001-2387-0012²
ORCID: 0009-0006-7027-2425³
ORCID: 0009-0003-6974-2969⁴
ORCID: 0000-0002-3455-5894⁵

¹Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Directora de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

Recibido: 19 de agosto 2023
Aceptado: 23 de agosto 2023

²Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

³Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Subdirectora de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁴Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁵Médico Patólogo, Doctor en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Urológico San Román, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Linda Rincón-Rubio. Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela. E-mail: plasticabariatrica@gmail.com

los disolventes y la solución fisiológica. En el uso de ambos disolventes A y B, aumentó el silicón intracelular debido a la fagocitosis y en mayor cantidad en el caso del disolvente A. Los disolventes estudiados permiten fragmentar el silicón libre favoreciendo la activación de los mecanismos propios celulares de la fagocitosis de pequeñas partículas. Su presencia no altera las condiciones locales pre-existentes en el tejido expuesto a silicón libre y mejora las condiciones inflamatorias y de reacción tisular.

Palabras clave: Biopsia, ratas, silicón, implantes, disolvente biocompatible.

SUMMARY

The rupture or leakage of the implants of the mammary gland makes it necessary to remove the silicon from the periprosthetic pocket, for this reason, the use of an innocuous substance that allows the elimination of the greatest amount of it is considered. The objective of this study was to evaluate the possibility of the existence of a biocompatible and efficient polymethylsiloxane solvent to be used in the periprosthetic pocket that contains free silicone.

An experimental, comparative, cross-sectional, case-control study was carried out. The sample was 7 Sprague-Dawley rats weighing between 150 and 200 g. In the first phase, biocompatible silicone solvents were developed and tested macroscopically on 2 resected flaps from tummy tucks from 2 female patients that were impregnated with cohesive silicone gel from smooth breast implants. The second phase was experimental, performed in 3 stages that included the dissection of two supra-aponeurotic pockets of 1 x 1 cm on the back of the rat, and a control biopsy was taken. Within each pocket was presented a fragment of a highly cohesive silicone gel implant with posterior closure of the pocket. On day 30 of the study, the implant fragments were removed, and another biopsy was taken. Subsequently, the pockets were washed with physiological solution, Solvent A and Solvent B. On day 45, the final biopsy was taken. The biopsies presented inflammatory changes to a greater degree in the samples with silicone than in those washed with a physiological solution or solvent. There were also changes in cellularity with a greater number of inflammatory cells of the polymorphonuclear leukocyte type where there was silicone and a greater number of giant cells of the foreign body type where the solvents and physiological solution were used. In the use of both solvents A and B, intracellular silicon increased due to phagocytosis and in greater quantity in the case of solvent A. The solvents studied allow the fragmentation of free silicon, favoring the activation

of the cellular mechanisms of phagocytosis of small particles. Its presence does not alter the pre-existing local conditions in the tissue to free silicone exposure and improves the inflammatory conditions and tissue reaction.

Keywords: Biopsy, rats, silicone, implants, biocompatible solvent.

INTRODUCCIÓN

El uso de implantes mamarios por más de 5 décadas ha traído consigo una evolución en el tipo de material contenido en el implante, desde el tipo de silicón (estándar, cohesivo y altamente cohesivo), la presencia actual en la capa externa de nueve capas de silicona Nusil, que incluyen una capa barrera, una capa de texturizado y 7 capas de elastómeros, así como de la cobertura y superficie (lisas, texturizadas, microtexturizadas y de micropoliuretano) con la intención de disminuir la reacción capsular, pero también para evitar la migración del silicón y las posibles consecuencias locales y sistémicas relacionadas. Inevitablemente y por diversos factores, existen implantes que filtran silicón o implantes que pierden su cobertura y, por ende, esto lleva a que el silicón se encuentre libre dentro de la cápsula. Entre estos diversos factores tenemos defectos de fabricación o deterioro de la cubierta del implante por el paso del tiempo o por traumatismos (1-3).

La silicona es el nombre genérico que recibe la familia de polímeros que incluyen silicio junto con carbono, hidrógeno, oxígeno, y con grupos laterales metilo. También llamados siloxanos polimerizados o polisiloxanos, las siliconas son mezclas de polímeros de compuestos orgánicos e inorgánicos con fórmula química $(R_2SiO)_n$, donde R es un grupo orgánico, como metilo, etilo o fenilo. Estos materiales consisten en una cadena inorgánica de silicio y oxígeno (-Si-O-Si-O-Si-O-) con grupos laterales orgánicos unidos a los átomos de silicio. Si las moléculas de silicio de carbón se encuentran asociadas en cadenas cortas, la silicona es líquida. Si la extensión o complejidad de la cadena aumenta, se transforma en una estructura rígida (polidimetilsiloxano), ya sea en forma de espuma, gel, resina o material elástico que generalmente se denomina elastómera. Actualmente, la silicona es el componente fundamental de los implantes

mamarios, tanto para fines reconstructivos como para fines netamente estéticos (4,5).

Los implantes de silicona han tenido una evolución a través de 5 generaciones (6). El reciente término de implantes de gel de silicona cohesivos de 5^a generación ha sido usado para describir las características de dichos implantes, que asemejan al tejido mamario, y su principal característica es que si se rompen no se derraman, comparándolos con el silicón más líquido de generaciones anteriores (7).

Los riesgos de la silicona libre en el cuerpo humano han sido estudiados por décadas, así como su relación con el cáncer de mama. La posible relación entre los implantes de silicón y las enfermedades autoinmunes se mencionó por primera vez en 1964 (8). Pero no fue hasta 1988, cuando debido a la aparición de un artículo en el *Journal of The American Medical Association* (9), se comienza a considerar la posibilidad de que la exposición a la silicona pudiera causar algunas dificultades como inflamación local, tejido fibroso, contractura capsular y escleroderma. Aunque el número de casos era muy bajo, la FDA (*Food and Drug Administration*) en 1990 detalla cuales son las informaciones que los fabricantes de silicona deben incluir en el producto, haciendo hincapié en la información sobre distintas enfermedades autoinmunes y el efecto que la silicona implantada podría ejercer (10,11).

Las portadoras de implantes mamarios pueden sufrir una exposición a la silicona de dos formas. Cuando el material (silicón) se fatiga, pierde su estructura y puede extravasarse a través de la cobertura del implante en forma de gotas microscópicas, calculándose que la cantidad total "exudada" puede ser de 1 a 2 gramos (12,13). La segunda forma de exposición es cuando se produce la rotura de la prótesis, saliendo entonces el gel de silicona libremente.

Fisiológicamente la reacción del cuerpo humano ante la presencia de un cuerpo extraño es su "rechazo", envolviéndolo en una cápsula fibrosa. Generalmente la cápsula periprotésica es capaz de retener la silicona en caso de ruptura protésica o extravasación y por la característica hidrofóbica de la silicona hace que aun exponiéndola al sistema sanguíneo no migre fácilmente ya que repele los líquidos como la sangre y la linfa. No obstante, en ciertas ocasiones

se ha identificado la presencia de silicona en los tejidos blandos y los nódulos linfáticos (14). Las implicaciones de la ruptura de implantes de silicona pueden o no estar asociadas con síntomas locales, tales como masas palpables dentro de la mama, axila, o áreas adyacentes (por ejemplo, tejido subcutáneo mamario y el abdomen). A veces, los pacientes experimentan un cambio en la forma o el volumen mamario. Pueden estar asociados con dolor, hormigueo, hinchazón, entumecimiento, ardor, o endurecimiento mamario (15).

Conocida la migración de la silicona a través de las prótesis, se ha llegado a relacionar una impresionante gama de signos, síntomas y enfermedades con los implantes. Se ha denominado síndrome "enfermedad de los implantes de silicón" (16-18). Estas alteraciones van desde pérdida de memoria, dificultades de deglución, dolores en las articulaciones, disminución de la libido, inflamación de la piel, enfermedades autoinmunes, boca seca, problemas de vejiga, irritación de los senos paranasales e incluso cáncer (17,19). Las enfermedades del tejido conectivo tales como artritis reumatoide, lupus, síndrome de Sjogren, fibromialgias y enfermedad de Raynaud (6), que se han relacionado con el contacto con gel de silicona, son reacciones mínimas según el Departamento de Salud Británico después de analizar 270 artículos científicos, entre los más destacados el de la Clínica de Mayo (20), el de las Universidades de Maryland, Pittsburgh y California (21) y el publicado en 1995 en el *New England Journal of Medicine* (22). Otra de las alteraciones que se le atribuye al gel de silicona es su relación causal con el cáncer. Los estudios epidemiológicos concluyen que la incidencia de cáncer de mama entre mujeres expuestas a cirugías de aumento mamario no es significativamente más alta o baja a la encontrada entre la población en general (23,24).

El retirar el silicón del bolsillo periprotésico es importante por lo antes expuesto, por lo que se plantea el uso de una sustancia inocua que permita disolver el silicón restante en partículas más pequeñas y evitar que se adhiera a la cápsula mamaria, para lavar y limpiar eficazmente los bolsillos mamarios, agregando así una herramienta muy útil en cirugía mamaria con implantes y poder evitar la reacción local y

sistémica que produce el contacto del organismo con el silicón.

Es por lo que el presente trabajo tiene como objetivo comparar la capacidad de disolver del disolvente A, el disolvente B y la solución fisiológica, determinando la afectación o no del tejido subyacente en modelos experimentales, a realizarse en el Instituto de Cirugía Experimental del Instituto Anatómico “José Izquierdo” en la Universidad Central de Venezuela, noviembre 2016 – mayo 2018. Para ello se procederá a 1. Determinar entre 5 líquidos disolventes de silicón cuáles son efectivos macroscópicamente en retirar silicón aplicado a tejidos retirados de dermolípectomías abdominales *in vivo*; Determinar en modelos experimentales si los disolventes (A y B) y la solución fisiológica aplicados en el bolsillo donde se colocó el silicón producen afectación del tejido subyacente mediante el estudio histopatológico del mismo; 3. Comparar el grado de afectación del tejido subyacente entre ambos disolventes mediante el estudio histopatológico; 4. Evidenciar la presencia del silicón en el tejido donde se aplicó el disolvente A, B y la solución fisiológica y determinar su permanencia en el tiempo y 5. Determinar entre los disolventes A y B cual posee más utilidad para disminuir la presencia del silicón en el bolsillo periprotésico.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio experimental, comparativo, transversal, de casos y controles. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Cirugía Experimental.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Fase 1: Está compuesta por 2 colgajos de piel (dermograsos) de 2 pacientes femeninas a las que se les realizó dermolípectomía abdominal en la Unidad de Cirugía Plástica y Postbariátrica, en marzo 2017, en la ciudad de Caracas, Venezuela.

Fase 2: Está compuesta por 8 ratas de la cepa *Sprague-Dawley* con peso comprendido entre 150 y 200 g, en las cuales se llevó a cabo la disección

de dos bolsillos supra-aponeuróticos en la región dorsal para la implantación de fragmentos de un implante de gel de silicón altamente cohesivo. Esta fase se desarrolló en el Instituto de Cirugía Experimental del Instituto Anatómico José Izquierdo en la Universidad Central de Venezuela, entre noviembre de 2016 y mayo de 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales: Tablas quirúrgicas, material médico-quirúrgico, caja instrumental de cirugía menor, solución fisiológica, cefarceína 1 %, tiopental sódico 5 mg, hojillas de bisturí #15, yodopovidona, suturas nylon 3-0, inyectoras descartables 6 mL, agujas 21G y 23G, implante mamario liso 350 mL de gel altamente cohesivo, cámara Sony HDV Handycam modelo FX 1E con lente 45-54, alimento aglutinado de pastilla mediana para perro, jaulas de ratas.

Disolvente A: 3 componentes con vehículo de 40 % de alcohol.

Disolvente B: 3 componentes con vehículo de 70 % de alcohol.

PROCEDIMIENTO

El estudio se llevó a cabo en dos fases:

Primera fase: En noviembre de 2016 se solicitó a un ingeniero químico que trabaja en la industria farmacéutica, la elaboración de productos que disolvieran el silicón que fueran biocompatibles. En enero de 2017 entregaron 5 líquidos disolventes (enumerados del 1 al 5). En marzo de 2017 se realizó la prueba macroscópica. Se tomaron 2 colgajos resecaados de abdominoplastias de 2 pacientes femeninas, los cuales se impregnaron con gel de silicón altamente cohesivo perteneciente a una sola prótesis mamaria lisa. Se dividió cada colgajo en 5 muestras y se aplicaron en cada muestra un tipo de disolvente del 1 al 5. Se evidenció macroscópicamente el efecto de separación del silicón del tejido. Notándose que el disolvente 1 y 3 fueron los más eficaces en limpiar el tejido, fueron seleccionados para la realización de la fase 2 experimental.

Segunda fase: se realizó en el Instituto de Cirugía Experimental del Instituto Anatómico “José Izquierdo”, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. Dicho estudio se realizó en 3 etapas:

Etapa I: Cirugía # 1

Previa anestesia por vía intraperitoneal con tiopental sódico, a una dosis calculada a 0,1 mg/100 g (Figura 1) y bajo medidas de asepsia y antisepsia con yodopovidona, en las 8 ratas se llevó a cabo la disección de dos bolsillos supraaponeuróticos de 1 x 1 cm a nivel del dorso (Figura 2), se tomó muestra para estudio histopatológico de la aponeurosis y el músculo subyacente (Biopsia 1) (Figura 3).



Figura 1. Administración de anestesia intraperitoneal.

Dentro de cada bolsillo se introdujo un fragmento triangular de implante de silicón de gel altamente cohesivo de 0,7 cm aproximadamente, el cual constaba de una porción de la cobertura del implante y una porción de gel en contacto directo con los tejidos (simulando un implante roto) (Figura 4). Posteriormente, se procedió al cierre del bolsillo con sutura monofilamento no absorbible (nylon 3-0) con un punto en “x” (Figura 5). Luego, se llevaron las ratas hacia un área de recuperación.

Se mantuvieron por un período de 30 días con hidratación y alimentación, y se vigiló y registró diariamente el estado general de los animales, las heridas quirúrgicas y el peso de las ratas. Al sexto día, la rata número 7 presentó dehiscencia de la herida del bolsillo derecho, por lo que se decidió anestesiarse para la re-sutura de la herida. Sin embargo, durante el procedimiento anestésico la rata falleció como consecuencia de una punción de un vaso sanguíneo intraabdominal al momento de la inyección del anestésico.

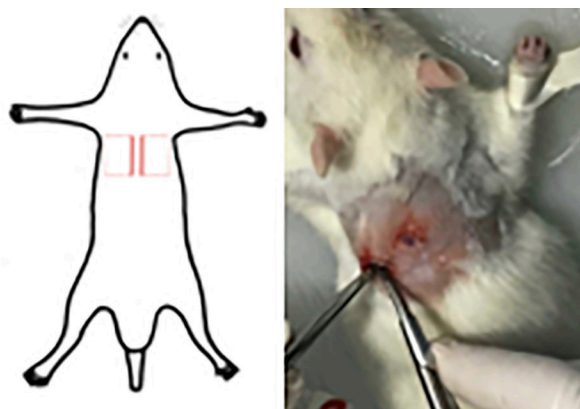


Figura 2. Disección de bolsillos supraaponeuróticos.

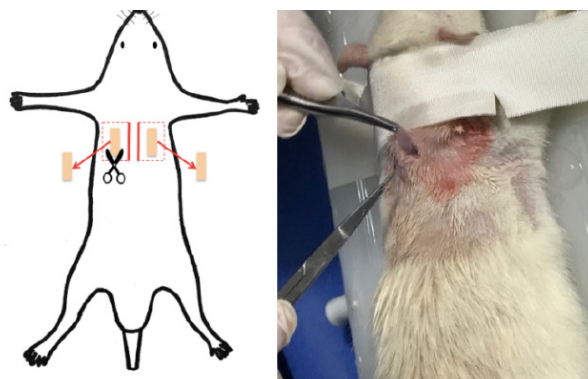


Figura 3. Toma de muestra de tejido para control.

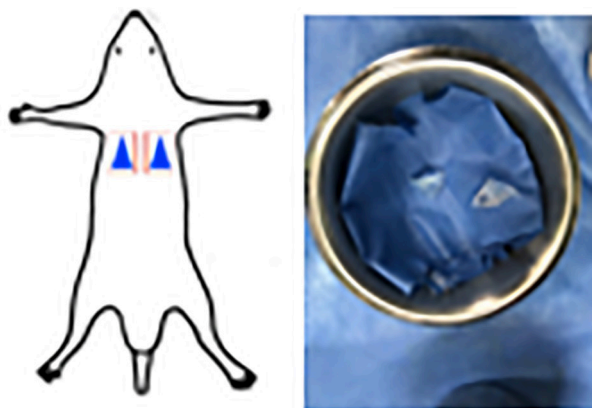


Figura 4. Introducción de fragmentos triangulares de implante mamario en el bolsillo.



Figura 5. Cierre de los bolsillos.

Etapa II: Cirugía # 2

El día 30 del estudio, previa anestesia por vía intraperitoneal con tiopental sódico con una dosis calculada a 0,1 mg/100 g y bajo medidas de asepsia y antisepsia, a cada una de las 7 ratas restantes se procedió al abordaje de los bolsillos, retirando los fragmentos de los implantes (Figura 6). De manera aleatoria, se decidió tomar muestra de ambos bolsillos en las ratas 4 y 5 para estudio histopatológico (Biopsia 2). Posteriormente se llevó a cabo el lavado de los bolsillos de la siguiente manera (Cuadro 1):

Cuadro 1. Distribución del lavado de los bolsillos

Ratas	Bolsillo izquierdo	Bolsillo derecho
1	Solución fisiológica	Disolvente A
2	Solución fisiológica	Disolvente B
3	Solución fisiológica	Disolvente A
4	Solución fisiológica	Disolvente B
5	Solución fisiológica	Disolvente A
6	Solución fisiológica	Disolvente B
8	Disolvente B	Disolvente A

A los bolsillos lavados control se le colocaron 4 mL de solución fisiológica, se cerró el bolsillo mediante el pinzamiento con una pinza de Adson con dientes y se realizaron movimientos circulares durante 3 minutos. En el caso de los bolsillos en los cuales se aplicaron los disolventes, se procedió a: colocar 1 mL de disolvente, A o B según el caso, cierre del bolsillo con pinza y movimientos circulares durante 3 minutos; posteriormente se drenó el disolvente y se colocaron 4 mL de solución fisiológica para lavar los restos del disolvente, e igualmente se cerró con pinza de Adson, realizando movimientos circulares por 3 minutos más (Figura 7). En todos los casos, se drenó finalmente la solución fisiológica y se cerraron los bolsillos con sutura monofilamento no absorbible (nylon 3-0) con un punto en "x". Las ratas se mantuvieron por un período de 15 días más con hidratación y alimentación, evaluando y registrando diariamente la evolución de las heridas. A la rata número 8 se le colocó en ambos bolsillos disolventes para ampliar la muestra debido a la pérdida de un animal de experimentación.

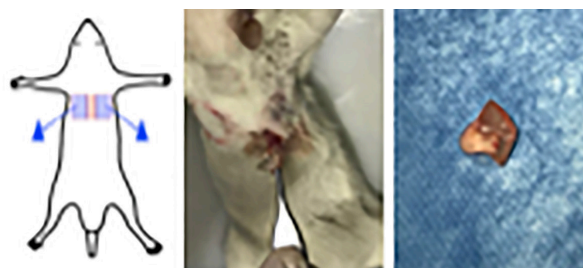


Figura 6. Retiro de fragmentos de implantes.

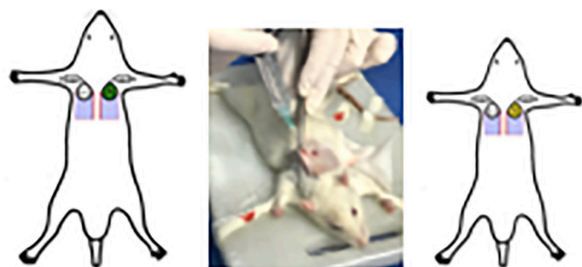


Figura 7. Lavado de bolsillos con los disolventes A y B y con solución fisiológica.

Etapa III: Cirugía # 3

El día 45 del estudio se procedió a realizar, previa anestesia por vía intraperitoneal con tiopental sódico con una dosis calculada a 0,1 mg/100 g y bajo medidas de asepsia y antisepsia, la toma de una muestra de una porción de tejido de ambos bolsillos de 1 x 1 cm para estudio histológico. La biopsia 3 es del bolsillo donde se retiró el silicón y se lavó con los diferentes líquidos: **3.1** (solución fisiológica), **3.2** (disolvente A) y **3.3** (disolvente B) (Figura 8).



Figura 8. Apertura de bolsillos y toma de muestra de tejido para estudio histológico

Se envían las muestras a evaluación histológica con tinción de hematoxilina-eosina y visualización microscópica en 20X y 40X, en el centro privado Urológico San Román de Caracas, Venezuela.

Las variables de las muestras histopatológicas se analizaron en frecuencias, media y porcentajes.

RESULTADOS

En el estudio histológico de la biopsia 1 (control) se evidencian: leucocitos polimorfonucleares (PMN) 18 %, Linfocitos 75 %, Plasmocitos 7 %, fibroblastos 100 %. Ausencia de histiocitos, macrófagos, células gigantes, patrón de granuloma, miofibroblastos, grado de inflamación leve, sin daño tisular, sin hemorragia (Figura 9).

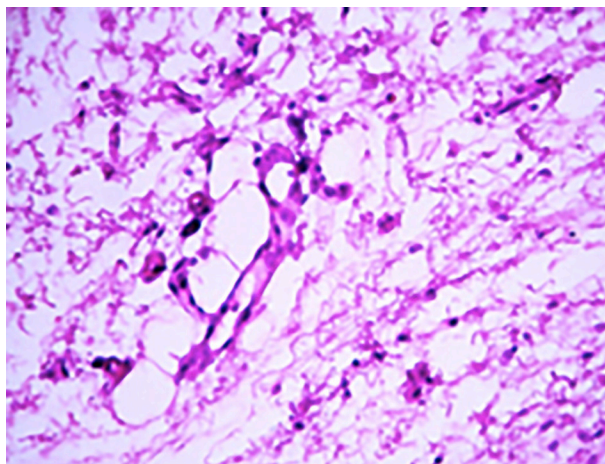


Figura 9. Estudio histológico de tejido del bolsillo del dorso de la rata (control). Se observan cambios de edema. HE. 20X.

En el estudio histológico de la biopsia 2 (al retirar el silicón y previo al lavado), se evidencian: leucocitos PMN 13 %, linfocitos 33 %, plasmocitos 10 %, histiocitos/macrófagos 45 %, células gigantes 10 %, patrón de granuloma 100 %, fibroblastos 59 %, miofibroblastos 42 %, 100 % presencia de depósitos de silicón evidenciado como material birrefringente acelular, 92 % de silicona extracelular, 8 % silicón intracelular, 100 % presencia de necrosis de tejido (grasa), 100 % grado de inflamación severa, 100 % edema moderado, 100 % hemorragia escasa, 100 % presencia de necrosis grasa y distorsión tisular, 100 % neovascularización acentuada (Figura 10).

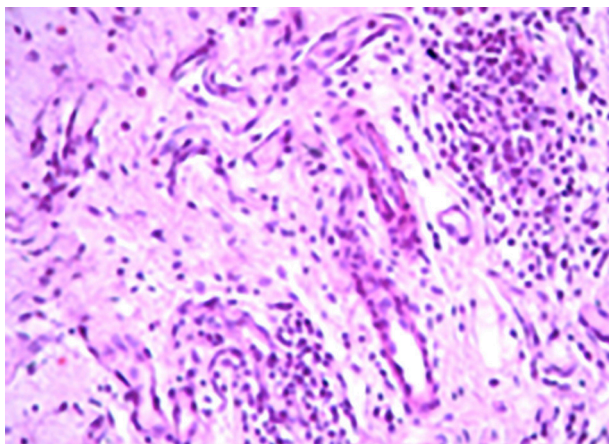


Figura 10. Estudio histológico del tejido del bolsillo del dorso de la rata, al retirar el silicón y previo al lavado. Infiltrado moderado de linfocitos. HE. 20X.

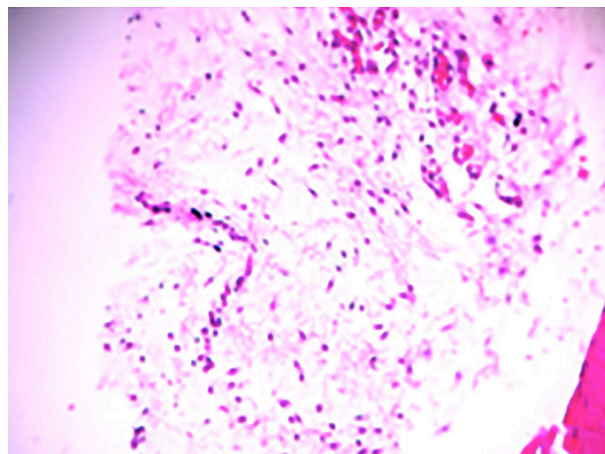


Figura 11. Estudio histológico del tejido del bolsillo del dorso de la rata con lavado con solución fisiológica. Leve infiltrado de linfocitos y edema del intersticio. HE. 20X.

En el estudio histológico de la biopsia 3.1 (lavadas con solución fisiológica) se encontraron en promedio los siguientes hallazgos: leucocitos PMN 5,8 %, linfocitos 9 %, plasmocitos 7 %, histiocitos/macrófagos 79 %, 33 % células gigantes, con 100 % patrón de granuloma, fibroblastos 53 %, miofibroblastos 47 %, 100 % depósitos de silicona, silicón extracelular 98 %, silicón intracelular 2 %, presencia de necrosis de tejido (grasa), 100 % grado de inflamación moderada, 100 % edema acentuado, 100 % hemorragia escasa, 100 % presencia de necrosis grasa y distorsión tisular, 50 % neovascularización acentuada, 67 % inflamación muscular (Figura 11).

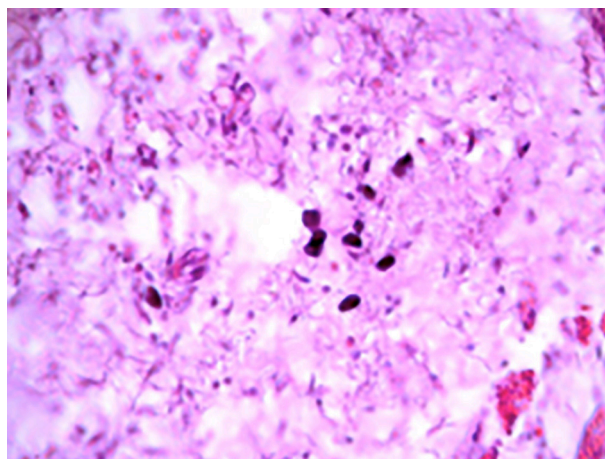


Figura 12. Estudio histológico de tejido del bolsillo del dorso de rata (lavado con Disolvente A). Histiocitos con contenido de silicón intracelular. HE. 40X.

En el estudio histológico de la biopsia 3.2 (retiro de silicón y lavado con Disolvente A), se evidenciaron en promedio: leucocitos PMN 12 %, linfocitos 9 %, plasmocitos 10 %, histiocitos/macrófagos 107 %, 50 % células gigantes, con 100 % patrón de granuloma, fibroblastos 53 %, miofibroblastos 48 %, 100 % depósitos de silicona, silicón extracelular 89 %, silicón intracelular 11 %, 100 % presencia de necrosis de tejido (grasa), 100 % grado de inflamación moderada, 100 % edema acentuado, 100 % hemorragia escasa, 100 % presencia de necrosis grasa y distorsión tisular, 75 % neovascularización acentuada, 100 % inflamación muscular (Figura 12).

evidenciaron: leucocitos PMN 5 %, linfocitos 8 %, plasmocitos 6 %, histiocitos/macrófagos 81, 50 % células gigantes, con 100 % patrón de granuloma, fibroblastos 61 %, miofibroblastos 39 %, 100 % depósitos de silicona, silicón extracelular 91 %, silicón intracelular 9 %, 100 % presencia de necrosis de tejido (grasa), 100 % grado de inflamación moderada, 100 % edema acentuado, 100 % hemorragia escasa, 100 % presencia de necrosis grasa y distorsión tisular, 50 % neovascularización acentuada, 100 % inflamación muscular (Figura 13).

En el estudio histológico de la biopsia 3.3 (retiro de silicón y lavado con Disolvente B), se

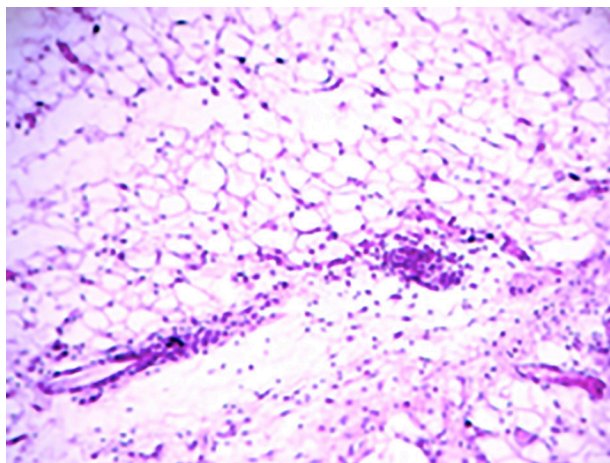


Figura 13. Estudio histológico de tejido del bolsillo del dorso de la rata (lavado con Disolvente B). HE. 20X.

DISCUSIÓN

El uso de implantes mamarios por más de 5 décadas ha evolucionado para evitar la migración del silicón y las posibles consecuencias sistémicas relacionadas. Inevitablemente y por diversos factores como manufactura, tiempo, daño de la cobertura causada por instrumental quirúrgico, exceso de presión torácica, contusión, trauma, compresión durante imágenes mamográficas o contractura capsular severa, existen implantes que filtran silicón o implantes rotos (1,6,7). Otra causa es la concentración de bajo peso molecular del relleno con siloxanos que produce aumento de grosor de la cubierta de elastómeros, debilitamiento mecánico y ruptura (15).

Microscópicamente en la reacción tisular de la cápsula periprotésica se encuentran varios tipos celulares. Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos son las primeras células que llegan a un foco inflamatorio indicando inflamación aguda y participan junto a los leucocitos eosinófilos en la eliminación de tejidos destruidos, mediante fagocitosis, liberación de enzimas y la formación de factores quimiotácticos (5).

Los macrófagos son identificados con mayor frecuencia en la reacción tisular a implantes de silicona, proceden de los monocitos y los histiocitos, que son células fagocíticas por excelencia. Los macrófagos pueden quedar

inmovilizados en focos inflamatorios crónicos, sobreviviendo durante varios años, observando su presencia en cápsulas periprotésicas, desde los primeros días hasta varios años después de la implantación de la prótesis de silicona e identificando materiales extraños dentro de los mismos como gel de silicona o partículas de elastómero de silicona. Los monocitos se transforman en células gigantes multinucleadas cuando la causa de la inflamación es un material extraño de gran tamaño o no digerible. Son identificadas alrededor de materiales extraños como gotas de gel de silicona o partículas del elastómero eliminadas. Los linfocitos T, B y las inmunoglobulinas se han identificado en estudios sobre la reacción tisular a prótesis mamarias de silicona, principalmente durante los primeros meses de implantación (25,26).

Los resultados reportan que las biopsias control (biopsia 1), presentaron un elevado número de leucocitos y linfocitos, ya que responden a la agresión anestésica y quirúrgica aguda (trauma) con dicha reacción. En la biopsia 2, a los 30 días postoperatorios, donde se retiran los triángulos de silicón y se mantiene el silicón en el bolsillo sin lavar, los leucocitos y los linfocitos se encuentran altos, pero en menor proporción, ya que no es una reacción aguda, pero se mantiene el agente agresor a través del tiempo. En las biopsias 3, a los 45 días posoperatorios, donde ya no están los fragmentos triangulares de silicón, y 15 días después de lavar los bolsillos con solución fisiológica, Disolvente A y Disolvente B se observa una disminución de los leucocitos debido a la disminución de la exposición del organismo al agente agresor. No se evidencia diferencia significativa entre los 3 líquidos.

El silicón en partículas de pequeño tamaño expuesto al organismo provoca un aumento de los fibroblastos, histiocitos, macrófagos y células gigantes. Este aumento se debe a que si el silicón se encuentra en un menor tamaño (disuelto) las células lo fagocitan más rápido para eliminarlo. En el presente estudio, en la biopsia 1 control, no hay presencia de ninguno tipo de estas células. En la biopsia 2, donde el bolsillo tiene silicón, pero no se ha lavado ni disuelto, aumentan poco los macrófagos con ausencia total de células gigantes. En las biopsias 3.1, 3.2 y 3.3, con lavado a base de solución fisiológica, disolventes A y B, respectivamente, se observó un aumento

en el número de histiocitos/macrófagos y células gigantes. Al disolverse el silicón y separarse de los tejidos, quedan sueltas las gotas de gel de silicón, lo que llevará a las células gigantes a iniciar el proceso de fagocitosis de las mismas, por lo cual se ven aumentadas en número este tipo de células en las biopsias. Este aumento es mucho mayor en los dos disolventes que en el bolsillo lavado con solución fisiológica, lo que significa que con el uso de ambos disolventes facilitan la fagocitosis del silicón.

En todas las biopsias se evidenciaron depósitos de silicón y estos provocan un patrón de granuloma. El silicón puede encontrarse extra o intracelular. A mayor fagocitosis mayor será el silicón intracelular y menor el extracelular. En el uso de ambos disolventes A y B, aumentó el silicón intracelular por la fagocitosis y en mayor cantidad en el caso del disolvente A.

En cuanto al grado de inflamación, se mantiene con distorsión tisular, necrosis grasa del tejido y edema severo en todas las biopsias de tejidos que estuvieron en contacto con el silicón. En las muestras en donde no se lavó, el grado de inflamación era severo, y las biopsias en donde se lavó disminuyó el grado de inflamación a moderado. Por eso es de gran importancia el retirar el silicón del bolsillo periprotésico, para disminuir inflamación local y reacción sistémica de los tejidos en cirugías mamarias con implantes.

Ya que el disolvente A tiene menos porcentaje de alcohol (40 %) que el disolvente B (70 %), y tomando en cuenta que ambos resultaron con similares beneficios, recomendaríamos el uso futuro del disolvente A y así disminuiríamos el riesgo de más exposición a un producto inflamable no solo en el campo quirúrgico sino también en los tejidos circundantes pudiendo provocar quemaduras en el paciente.

El efecto lesivo local en la utilización de implantes mamarios sobre todo texturizados ha llevado al desarrollo en la última década de patologías hasta ahora no descritas, tal como el Linfoma de células grandes anaplásicas relacionadas con tales implantes, de allí que es vital el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que condicionan los cambios locales del tejido sometido a este estrés quirúrgico (27).

Recientemente se ha utilizado una estrategia, implementada para reducir la reacción de cuerpo extraño en las cápsulas de implantes de mama, con la adición de texturas en la superficie de los implantes con nanopartículas y sales de cobre y zinc en la silicona de uso médico, evitando la contractura capsular que es una de las complicaciones clínicas más frecuentes tras la cirugía de aumento o reconstrucción mamaria con implantes, lo cual se produce fundamentalmente debido a la hidrofobicidad del elastómero de silicona y a la adherencia bacteriana a los implantes (28).

CONCLUSIONES

Es importante tener a nuestra disposición una sustancia efectiva e inocua que permita separar con facilidad el silicón libre cuando esté presente en el bolsillo protésico o en los tejidos. No podemos ser ajenos a las posibles implicaciones que pueden sobrevenir con la dispersión del silicón de manera local en las diferentes cadenas ganglionares o de manera sistémica. Las cirugías mamarias con implantes cada vez son más frecuentes y nos exponemos en cada acto quirúrgico a encontrar implantes mamarios que filtren silicón, implantes con silicón disuelto en el bolsillo o en los tejidos circundantes, y toda maniobra que nos permita minimizar la persistencia del silicón en el tejido redundará en beneficios para el paciente.

Por los resultados microscópicos de los disolventes estudiados, podemos inferir que los mismos permiten fragmentar el silicón libre favoreciendo la activación de los mecanismos propios celulares de fagocitosis de pequeñas partículas y su conveniente aislamiento del sistema. Su presencia no altera las condiciones locales preexistentes en el tejido expuesto a silicón libre, mejor aún, mejora las condiciones locales de inflamación y de reacción tisular.

Recomendaciones

En nuestro estudio experimental realizamos un lavado con solución fisiológica en los bolsillos donde aplicamos disolventes durante 3 minutos como un tiempo mínimo referencial. Podríamos aumentar ese tiempo en nuevas investigaciones

a 10 minutos sin alterar significativamente el tiempo quirúrgico y así garantizar una mayor limpieza de los residuos de alcohol. Igualmente, consideramos que este trabajo que se presenta como un estudio piloto podría ser ampliado para superar las limitaciones del número de animales de experimentación utilizados tanto en la fase experimental como en el número de controles a fin de consolidar estos hallazgos.

A partir de esto se podría recomendar la realización de estudios clínicos para evaluar su efecto en humanos siguiendo estrictamente los protocolos ya conocidos, para avanzar a una fase de aplicación clínica, donde se utilice el producto y poder evaluar su efectividad en el sitio quirúrgico a fin de incorporarlo como un elemento adicional en nuestras áreas de trabajo, en busca siempre de ofrecer a nuestros pacientes procedimientos seguros y confiables.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Cárdenas-Camarena L, Chung-Gallardo J, Echeverría-Roldán G, León MA, Oaxaca-Escobar C, García-Fabian F, et al. Estudio multicéntrico prospectivo observacional sobre implantes PIP® colocados en 12 años. *Cir Plást Ibero-Latinoam*. 2014;40(4):385-393.
2. López-Burbano L. La Rotura de implantes mamarios. Síntomas, Causas, Riesgos y Tratamientos. 2023; Disponible en: <https://lopezburbano.com/rotura-implante-mamario/>
3. Hillard C, Fowler JD, Barta R, Cunningham B. Silicone breast implant rupture: a review. *Gland Surg*. 2017;6(2):163-168.
4. Elejabeitia J. Silicona, enfermedades autoinmunes y cáncer. *Rev Med Univ Navarra*. 1999;43(2):23-28.
5. Escudero FJ, Guarch R, Lozano JA. Reacción tisular a las prótesis mamarias. Contractura capsular periprotésica. *Anales Sis San Navarra*. 2005;28(Supl 2):41-53.
6. Maxwell GP, Gabriel A. The Evolution of Breast Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:12S.
7. Bradley Calobrace M, Capizzi PJ. The Biology and Evolution of Cohesive Gel and Shaped Implants. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:(Suppl 1):6S-11S.
8. Sergott TJ, Limoli J, Baldwin Jr, CM, Laub DR. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: A review of the literature, case studies and speculation for the future. *Plast Reconstr Surg*. 1986;78(1):104-114.
9. Spiera H. Escleroderma after Silicón Augmentation Mammoplasty. *JAMA*. 1988;260(2):236-238.
10. Food and Drugs Administration. General and Plastic Surgery Devices. Federal Register. 1990;55:20568-20577.
11. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(2):327e-337e.
12. Moyer HR, Ghazi BH, Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: A generational study. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(4):793-800.
13. Weinzwieg J, Schnur P, McConell J, Harris JB, Petty PM, Moyer TP, et al. Silicon analysis of breast and capsular tissue from patients with saline or silicone gel breast implants: Correlation with Connective-Tissue disease. *Plastic Reconst Surg*. 1998;101(7):1836-1841.
14. Hausner RJ, Schoen FJ, Pierson KK. Foreign-body reaction to silicone gel in axillary lymph nodes after an augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1978;62(3):381-384.
15. Handel N, García ME, Wixtrom R. Breast implant rupture: Causes, incidence, clinical impact, and management. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(5):1128-1137.
16. Rohrich RJ, Kaplan J, Dayan E. Silicone Implant Illness: Science versus Myth? *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(1):98-109.
17. Hennekens CH, Lee IM, Cook NR, Hebert PR, Karlson EW, LaMotte F, et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA*. 1996;275(8):616-621. Erratum in: *JAMA* 1998;279(3):198.
18. Marano AA, Cohen MH, Ascherman JA. Resolution of Systemic Rheumatologic Symptoms following Breast Implant Removal. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(5):e2828.

UTILIZACIÓN DE UN DISOLVENTE BIOCOMPATIBLE DEL POLIDIMETILSILOXANO

19. Food and Drugs Administration. Health Risks of Silicone Breast Implants. FDA Backgrounder Document of Jan. 30, 1989. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/risks-and-complications-breast-implants>
20. Gabriel SE, O'Fallon WM, Kurland LT, Beard CM, Woods JE, Melton LJ. Risk of connective-tissue diseases and other disorders after breast implantation. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1697-1702.
21. Hochberg MC, Perlmutter DL. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): A meta-analysis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1996; 210:411-417.
22. Sánchez-Guerrero J, Colditz GA, Karlson EW, Hunter DJ, Speizer FE, Liang MH. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1666-1670.
23. Bryant H, Brasher P. Breast implants and breast cancer-reanalysis of a linkage study. *N Engl J Med.* 1995;332(23):1535-1539.
24. Deapen DM, Brody GS. Augmentation mammoplasty and breast cancer: a 5-year update of the Los Angeles study. *Plast Reconstr Surg.* 1992;89(4):660-665.
25. Šmahel, J. Structure of the capsules around silicone elastomer implants. *Chir Plastica.* 1980;5:119-125.
26. Kasper CS. Histologic features of breast capsules reflect surface configuration and composition of silicone bag implants. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(5):655-659.
27. Torres-Rivero C, Ramos-Gallardo G, Nambo-Lucio M de J, Vaquero-Pérez MM. Primer caso en México y América Latina de linfoma anaplásico de células gigantes en paciente con implantes mamarios. *Cir Plást. Iberolatinoam.* 2016;42(2):175-180;175-180.
28. Guimiern E, Carson L, David B, Lambert JM, Zupansic J, Heery E, et al. Incorporation of copper and zinc nanoparticles and salts into medical-grade silicone as antibacterial candidates for prevention of capsular contracture. *Controlled Release Society 2023 Annual Meeting - Paris Hotel, Las Vegas, United States.* Disponible: <https://www.eventscribe.net/2023/CRSAnnualMeeting/index.asp?launcher=1>

Duelo anticipado en familiares de pacientes en Cuidados Paliativos

Anticipatory grief in relatives of palliative care patients

Goldy Bambague¹, Blanca Cecilia Díaz Chavarro², Dolly Villegas Arenas³,
Simón Giraldo Oliveros⁴

RESUMEN

Introducción: El duelo anticipado es una reacción psicológica, se experimenta ante la pérdida de un ser querido, los cuidadores de personas en estado terminal lo viven y afrontan en cinco etapas: negación, ira o enfado, negociación, depresión, aceptación. **Objetivo:** Identificar el proceso del duelo anticipado en familiares de pacientes oncológicos incluidos en el programa de cuidados paliativos de una clínica de la ciudad Santiago de Cali. **Métodos:** Estudio descriptivo tipo serie de casos, la población estuvo constituida por familiares de pacientes incluidos en el “Programa de Cuidados Paliativos”. **Criterio de inclusión:** cuidador mayor de 18 años, **Criterio de exclusión:** fallecimiento del paciente antes del inicio de recolección de información. Las variables fueron: sexo, edad, nivel educativo, estado civil y tiempo de diagnóstico de la enfermedad. Se realizó la Prueba para identificar la etapa del duelo. El análisis descriptivo mediante medidas de tendencia central, frecuencias absolutas

y la Prueba de Fischer. **Consideraciones Éticas:** según Declaración de Helsinki, pautas fijadas por el CIOMS y la Resolución 8430 de 1993. **Resultados:** Se encuestaron 16 cuidadores de pacientes hospitalizados por enfermedad terminal, con predominio de mujeres, edades entre los 26 y 47 años, educación superior, parentesco de hijo(a) y diagnósticos terminales recientes inferiores a los 6 meses, los familiares al momento de la encuesta registraron un promedio de 1,75 fases de duelo, siendo las más frecuentes la ira o enojo seguido de la negación, sumando el 67,9 % del total, las fases más prevalentes en la mujer fue la aceptación, en hijos o esposos la ira o enojo y en familiares de pacientes con diagnóstico superior a 7 meses fue la depresión. **Conclusión:** Las personas llevan su proceso de duelo anticipado de manera individual y diferente, se hace necesario el diseño y puesta en marcha de estrategias personalizadas de apoyo temprano.

Palabras clave: Duelo, adaptación psicológica, cuidados paliativos, cuidadores.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.3>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5279-5501>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1112-7907>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1584-7955>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1489-2241>⁴

¹Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación GEFIME, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia.
E-mail: goldy0508@hotmail.com

Recibido: 8 de junio 2023
Aceptado: 27 de junio 2023

²Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación GEFIME, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia.
E-mail: blanca.diaz00@usc.edu.co

³Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación GEFIME, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia.
E-mail: Dolly.villegas00@usc.edu.co

⁴Docente Facultad de Salud, Universidad San Martín, Cali, Valle Colombia.
E-mail: simongiraldoec@gmail.com

Autor de correspondencia: Goldy Bambague, E-mail: goldy0508@hotmail.com
Dirección: Calle 5 # 62-00.

SUMMARY

Introduction: *Anticipatory grief is a psychological reaction to the loss of a loved one, experienced by caregivers of terminally ill persons in five stages: denial, anger, negotiation, depression, and acceptance.*

Objective: *To identify the process of anticipatory grief in relatives of oncology patients included in the palliative care program of a clinic in the city of Santiago de Cali.* **Methodology:** *Descriptive case series type study, the population consisted of relatives of patients included in the "Palliative Care Program". Inclusion criteria: caregiver over 18 years of age. Exclusion criteria: death of the patient before the start of data collection. The variables were: sex, age, educational level, marital status, and time of diagnosis of the disease. A test was performed to identify the stage of grief. Descriptive analysis was performed using measures of central tendency, absolute frequencies, and Fischer's test. Ethical considerations: according to the Declaration of Helsinki, guidelines established by the CIOMS and Resolution 8430 of 1993.* **Results:** *Sixteen caregivers of patients hospitalized for terminal illness were surveyed, with a predominance of women, ages between 26 and 47 years, with higher education, relationship to a child and recent terminal diagnoses of less than 6 months, the relatives at the time of the survey recorded an average of 1.75 phases of grief, the most frequent being anger followed by denial, totaling 67.9% of the total, the most prevalent phases in women was acceptance, in children or spouses was anger and in relatives of patients with a diagnosis of more than 7 months was depression.* **Conclusion:** *People carry their anticipated grief process individually and differently; it is necessary to design and implement personalized strategies for early support.*

Keywords: *Grief, psychological adaptation, palliative care, caregivers.*

INTRODUCCIÓN

El duelo anticipado es una reacción psicológica que se experimenta ante la pérdida de un ser querido, los cuidadores de personas en estado terminal viven esto y lo afrontan en sus etapas: Negación; no están preparados para perder un ser querido. Ira o enfado; reconocen que no pueden negarse a una realidad y ven la muerte como un castigo. Negociación; intentan ser mejores tratando que la enfermedad desaparezca. Depresión; pierden los deseos de mejorar la calidad de vida en el transcurso de la patología.

Aceptación; la enfermedad es una realidad que se aprende a vivir (1).

Los cuidados paliativos son un campo interdisciplinario con atención total, activa e integral, a pacientes con enfermedades crónicas degenerativas en estado inicial hasta la fase terminal. Centrados en el derecho del paciente a vivir los días que quedan y morir con dignidad, manejando la filosofía de cuidar a un ser humano que está muriendo, y su familia, con compasión y empatía (2). Su propósito es tratar lo más pronto los síntomas y efectos secundarios de una enfermedad: tratamiento, problemas psicológicos, sociales, familiares y espirituales (3).

Cada persona tiene una manera de enfrentar el final de su vida, no tiene control sobre la repercusión en su núcleo familiar, puesto que el sentir de cada uno dependerá del lazo afectivo que lo una con esta persona, los cuidados paliativos permiten encontrar paz mental enfrentando sentimientos y creencias sobre la vida y la muerte.

Se identificó, el duelo anticipado en familiares de pacientes oncológicos de un programa de cuidados paliativos, realizando una encuesta; los resultados permiten planificar y ejecutar cuidados según la etapa identificada.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, con familiares de pacientes incluidos en el Programa de Cuidados Paliativos. La muestra fue no probabilística intencional, con los siguientes criterios de inclusión: Familiares o allegados mayores de 18 años, encargado del cuidado del paciente en fase terminal y que acepte participar. Se excluyeron los familiares de los pacientes fallecidos durante la recolección de información.

El instrumento incluye aspectos socio-demográficos como el sexo, edad, nivel educativo y parentesco con el paciente, uno clínico como el tiempo de diagnóstico de la enfermedad terminal y fases del duelo anticipado, este fue sometido a revisión de expertos quienes realizaron recomendaciones para lograr los objetivos. El análisis de datos se realizó con Epi-Info versión 6, con estadística descriptiva, mediante

frecuencias absolutas y relativas, presentadas por medio de tablas simples y gráficas de barras de las características sociodemográficas, clínicas y de fases de duelo anticipado, además se utilizaron tablas de contingencia para describir el comportamiento de las fases de duelo según sexo, parentesco y tiempo de diagnóstico terminal del cuidador.

Las Consideraciones Éticas estuvieron en relación con la Declaración de Helsinki, las pautas CIOMS y la Resolución 8430 de 1993. Fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Santiago de Cali, y por el comité de investigación de la clínica. La recolección de la información se realizó durante el periodo enero-junio de 2019. Los participantes firmaron el consentimiento informado, se aseguró la confidencialidad mediante el manejo de códigos.

RESULTADOS

Se encuestaron 16 familiares, la mayoría fueron de sexo femenino con una razón de 2,2 mujeres por cada hombre, el rango de edad fue amplio entre los 18 y 80 años, aunque la mayor proporción de personas, exactamente la mitad se encontraban en el intervalo de 26 a 47 años. El nivel educativo también varió desde básica primaria hasta profesional, siendo la más frecuente los familiares con un nivel de escolaridad “superior”, el parentesco más frecuente del familiar fue hijo(a), seguida por otro parentesco como tío o hermano y en menor proporción estuvieron los cónyuges, el tiempo de diagnóstico varió entre los 6 y 36 meses, siendo más frecuente los pacientes terminales recientes con menos de 6 meses de diagnóstico (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de características sociodemográficas y clínicas de familiares de pacientes con enfermedad terminal. 2019.

FACTORES DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS		Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)	IC 95 %	
				Inferior	Superior
SEXO	Mujer	11	68,8	43,7	87,5
	Hombre	5	31,3	12,4	56,3
EDAD	18 -25 años	1	6,3	31,2	27,1
	26 – 47 años	8	50,0	26,6	76,4
	48- 58 años	3	18,8	5,1	43,1
	59- 80 años	4	25,0	8,4	49,8
ESCOLARIDAD	Básica Primaria	2	12,5	2,1	35,5
	Básica Secundaria	3	18,8	5,1	43,1
	Estudio superior	11	68,8	43,7	87,5
PARENTESCO	Esposo	2	12,5	2,1	35,5
	Hijo	7	43,8	21,5	68,1
	Otros	7	43,8	21,5	68,1
TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	1 a 6 meses	7	43,8	21,5	68,1
	7 a 12 meses	4	25,0	8,4	49,8
	13 a 24 meses	2	12,5	2,1	35,5
	25 a 36 meses	3	18,8	5,1	43,1
TOTAL		16	100		

Fuente: Elaboración propia desde la base de datos recolectada en el estudio

DUELO ANTICIPADO

Cabe resaltar que cada uno de los 16 cuidadores de pacientes terminales, pudo al momento de la encuesta haber atravesado más de una fase de duelo, por lo cual, al sumar la frecuencia absoluta de las cinco fases de duelo en estudio como se observa en el Cuadro 2, resulta un total de 28 que deriva en un promedio de 1,75, indicando que cada familiar atravesaba simultáneamente casi dos fases de duelo al momento de la encuesta. La fase más prevalente fue la ira o enojo y la negación, reportada por siete de cada 10 cuidadores, quienes expresaron sentimientos como: amargura, enfado, irritabilidad y frustración, refiriendo que ha cambiado la forma de ver y entender el mundo, esta fue seguida por la negación atravesada por más de la mitad de los familiares, quienes

manifestaron aspectos relacionados con: evitar personas, lugares o cosas que recordaban a su paciente, la afectación por la no realización de actividades frecuentes anteriores al diagnóstico y dificultades para aceptar la enfermedad, en tercer y cuarto lugar se ubicaron las fases de negociación y aceptación, que afectaron a uno de cada cuatro familiares, quienes se encuentran una alta disposición a realizar algún sacrificio con la fe de que mejore la salud del familiar y expresan que la situación por la que están pasando le ha permitido valorar más la vida y las personas y en último lugar se ubicó la depresión que solo afectó a uno de los 16 familiares encuestados, quien manifestó sentirse distante de las personas de su interés, insensible y sola (Figura 1).

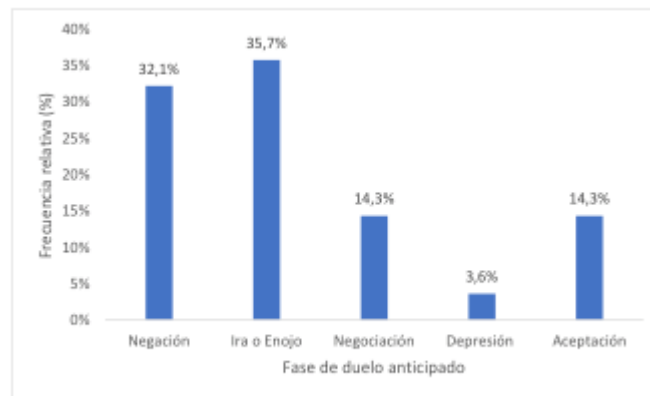


Figura 1. Fases de duelo que han atravesado los familiares de pacientes con enfermedad terminal, 2019. Fuente: Elaboración propia desde la base de datos recolectada en el estudio.

Al comparar porcentualmente las fases de duelo según sexo se encontró que en las mujeres fue mayor la prevalencia de Ira o enojo y aceptación, mientras en los hombres fue superior en la negación, negociación y depresión; la comparativa según parentesco evidenció que los hijos o el esposo reportaron mayor porcentaje de ira o enojo y depresión, mientras que en otros

familiares o allegados fue más prevalente la negación, la negociación, y la aceptación; los familiares con un tiempo de diagnóstico reciente de 0 a 6 meses, reportaron mayor prevalencia de ira o enojo, negociación, y aceptación, mientras los familiares de pacientes con tiempos más prolongados de diagnóstico registraron mayor porcentaje de negación y depresión (Cuadro 2).

Cuadro 2. Duelo vs factores sociodemográficos-clínicos familiares de pacientes terminales 2019

Fase del duelo			Negación	Ira o Enojo	Negociación	Depresión	Aceptación	Total
Sexo	Femenino	n	5	6	2	0	3	16
		(%)	(31,3)	(37,5)	(12,5)	(0,0)	(18,8)	(100)
	Masculino	n	4	4	2	1	1	12
		(%)	(33,3)	(33,3)	(16,7)	(8,3)	(8,3)	(100)
Parentesco	Hijo/esposo	n	5	7	2	1	2	17
		(%)	(29,4)	(41,2)	(11,8)	(5,9)	(11,8)	(100)
	Otro	n	4	3	2	0	2	11
		(%)	(36,4)	(27,3)	(18,2)	(0,0)	(18,2)	(100)
Tiempo del Dx	0 a 6 meses	n	4	5	2	0	2	13
		(%)	(30,8)	(38,5)	(15,4)	(0,0)	(15,4)	(100)
	7 meses o más	n	5	5	2	1	2	15
		(%)	(33,3)	(33,3)	(13,3)	(6,7)	(13,3)	(100)
Total		n	9	10	4	1	4	28
		(%)	(32,1)	(35,7)	(14,3)	(3,6)	(14,3)	(100)

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

Se pueden observar manifestaciones de duelo ante una enfermedad terminal y en este sentido, se define el duelo como “la reacción psicológica natural, normal y esperable, de adaptación a la pérdida de un ser querido que sufren familiares y amigos y que puede manifestarse antes, durante y después de su fallecimiento” (4). Dentro del campo de este estudio se requiere tener en cuenta el duelo anticipado como concepto relativamente nuevo, este es un proceso que experimenta un individuo cuando se encuentra frente a la posibilidad de anticipar su propia muerte o la de un ser querido (5). No obstante, por medio de esta amenaza de pérdida, se desencadenan reacciones físicas, psicológicas y conductuales, a las cuales el paciente o la familia deberán adaptarse y reorganizarse de forma activa (6).

En este caso los cuidados paliativos juegan un papel fundamental como “el enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales” (7). Utilizando una aproximación

para responder a las necesidades del paciente y sus familias, incluyendo soporte emocional en el duelo, cuando esté indicado.

Por lo cual esta investigación identificó las fases de duelo de familiares cuidadores de pacientes en cuidados paliativos, teniendo en cuenta que la familia es parte fundamental e imprescindible de los procesos asistenciales, como continuidad y prolongación de la intervención profesional del equipo interdisciplinario de salud y como el centro de la atención de un cuidado humanizado e integral (8).

La condición fundamental de esta posibilidad se ubica en la persona que asume el papel de familiar cuidador con la unión de dos experiencias de importancia trascendental, como lo son el cuidar y el aceptar el proceso final de la vida de un ser muy cercano, pudiendo condicionar el estado de bienestar y salud del cuidador, y en consecuencia repercutir en los cuidados que recibe el paciente. Generan un reto para identificar oportunidades que permitan mejorar la atención al cuidador y procurar también por su calidad de vida (8).

Dentro de los hallazgos a resaltar está el hecho que los familiares se encontraban principalmente en fase de negación y enojo, este hallazgo se relaciona con lo mencionado por autores que

han trabajado el modelo de Kluber – Ross 1969 sobre las etapas del duelo, encontrando que la mayoría de los estudios reflejan una negación inicial por la que atraviesa casi todas las personas y que cumple una función amortiguadora de la pérdida, siendo esta una defensa provisional para afrontar la situación (9).

El hijo como cuidador lleva su proceso de duelo con negación y enojo principalmente, de acuerdo con Lévy y Pons, “perder a nuestros padres es en el orden natural de las cosas, un rito de paso a la edad adulta. Pero si los perdemos de repente o después de una enfermedad prolongada, y si estábamos cerca o lejos, este paso resulta más difícil de lo que pensábamos” (10).

Algunos aspectos tenidos en cuenta dentro de esta fase del duelo incluyen el abandono a ciertas actividades por parte de los cuidadores, para acompañar en el proceso de enfermedad de su familiar y el grado de afectación que estos cambios generan, donde participantes del estudio refirieron este tipo de modificaciones en sus hábitos de vida; evidenciándose lo indicado por Moreno, Galarza y Tejada quienes mencionan que el cuidado informal incluye un conjunto de acciones que implican un proceso de transformación en la vida de quienes realizan el ejercicio del cuidado; los requerimientos y actividades de dicho cuidado llevan a la necesidad de la reorganización o abandono de tareas cotidianas, que pueden generar frustración, sobrecarga y estrés, afectando directamente el bienestar de los cuidadores (11).

En el hijo también es frecuente la fase de negociación, de acuerdo con Pascual y Santamaría: “Cuando el diagnóstico es de una enfermedad fatal, el hijo/a tiene la posibilidad de iniciar un proceso de «duelo anticipado»”, que permite prepararse para la muerte del progenitor, anticipando las pérdidas que dicha enfermedad obliga a enfrentar, el sufrimiento por el decaimiento y el envejecimiento del ser amado pronto a fallecer (4). Esta experiencia de cuidado en momentos críticos de la enfermedad impacta en la vida diaria de los cuidadores, esto se ha descrito en hallazgos de diversos estudios (12-14), en los que se demuestra la importancia de las estrategias de afrontamiento de la enfermedad basadas en promover la unidad familiar y el trabajo colaborativo que requiere un apoyo cercano y orientación (11) donde el papel

del personal de Enfermería y de todo el equipo de salud, es fundamental como medio para prevenir el desarrollo de un estado de duelo patológico y facilitar el proceso de duelo anticipado.

En el estudio de Ávila y De la Rubia, coincide en el hijo como principal cuidador y el predominio de mujeres. Estos autores identificaron que, entre los parientes el hijo era el principal cuidador 7 (58,1 %), seguido de hermanos, cuñadas y padre. Con relación al sexo 9 (75 %) fueron mujeres y 3 (25 %) hombres (15).

Se identificó familiares en más de una fase de duelo, hallazgo que se relaciona con lo descrito por Kübler-Ross quien afirmó que estas etapas no necesariamente suceden en orden, indicó que una persona sufrirá al menos dos de estas etapas, frecuentemente se atravesarán en un efecto «montaña rusa», pasando entre dos o más etapas, y volviendo a hacerlo una o varias veces (1).

Se identificó poca participación de los cuidadores cónyuges, llamó la atención dada la importancia que tienen en la relación de pareja. En el estudio: “Experiencias de cónyuges de pacientes con cáncer desde la notificación de la interrupción de la quimioterapia paliativa hasta el duelo”, se encontró que los cónyuges estaban desconcertados por tener que suspender la quimioterapia paliativa a sus parejas. Esto sugiere la importancia de comprender que ellos se aferran a la esperanza en este tratamiento; también experimentaron la inevitable realidad y no aceptan fácilmente el duelo.

Este estudio mostró que ser honestos con los pacientes y hablar abiertamente entre ellos era difícil para los cónyuges. Esta actitud probablemente se origina en una filosofía tradicional japonesa en la que proporcionar armonía en todo es de máxima prioridad. Los japoneses tienen un trasfondo cultural en el que sus cuidadores familiares asumen el papel central en la toma de decisiones (16) que causa cargas emocionales y conflictos (15).

CONCLUSIÓN

Se concluye que el cuidador sigue siendo la familia, sin embargo, en estos casos los cónyuges son los que menos acompañan, lo

que seguramente está influenciado por otras condiciones. Las personas llevan su proceso de duelo anticipado de manera individual y diferente, si bien se encuentran diferencias en las fases de duelo anticipado según sexo, parentesco o tiempo de diagnóstico terminal no es evidente un patrón determinístico influenciado por las características sociodemográficas o clínicas, concluyendo que cada individuo va construyendo su realidad, por ello es necesario el uso de estrategias personalizadas, que facilite el entendimiento y manejo de su situación.

También se demuestra que es necesario trabajar con las familias y los cuidadores puesto que necesitan un acompañamiento, que les permita afrontar los cambios por los cuales deben pasar, implicando la reorganización de sus actividades cotidianas y la carga emocional que conlleva el cuidado de un ser querido con el diagnóstico de una enfermedad que amenaza la vida.

Como profesionales de Enfermería, resaltamos la importancia de que dicho acompañamiento a pacientes con un diagnóstico oncológico y sus familiares se realice de forma integral desde las instituciones de salud en conjunto con un equipo multidisciplinario, brindando no solo el cuidado a los aspectos biológicos del paciente, sino también el soporte emocional en el duelo cuando así esté indicado.

En la presente investigación se encontraron limitaciones ya que los familiares de los pacientes en algunos casos se mostraron reacios a responder el cuestionario, pues expresaban que esto implicaba revivir los angustiosos momentos cuando les informaron el diagnóstico oncológico.

Agradecimientos

A la institución, que nos permitió realizar el estudio en la unidad de cuidados paliativos, a los familiares de los pacientes.

Fuentes de financiación

Esta investigación se realizó con el apoyo y recursos de la dirección general de Investigaciones (DGI) de la Universidad Santiago de Cali, convocatoria No. 02-2023.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Kübler-Ross E, Wessler S, Avioli LV. On Death and Dying. *JAMA*. 1972;221(2):174-179.
2. Simoni M, Santos ML. Considerações sobre cuidado paliativo e trabalho hospitalar: uma abordagem plural sobre o processo de trabalho de enfermagem. *Psicología USP*. 2003;14(2):169-194.
3. Del Río MI, Palma A. Cuidados paliativos: historia y desarrollo. *Boletín escuela de medicina UC. Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2007;2(1):16-22.
4. Pascual, ÁM, Santamaría JL. Proceso de duelo en familiares y cuidadores. *Revista Española de Geriátría y Gerontología: Órgano Oficial de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología*. 2009;44(Supl 2):48-54.
5. Martínez, P. Duelo anticipado. (Tesis de pregrado) Asociación Mexicana de Tanatología. 2013:1-33.
6. Treviño, E. Acompañamiento y consejería Tanatológica. Universidad Pontificia de México. 2016:1-12.
7. Organización Mundial de la Salud OMS. Cuidados Paliativos. Datos y cifras. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
8. Giménez MS. Repercusiones del cuidar en la calidad de vida del cuidador familiar de personas con cáncer atendidas en un programa de atención paliativa domiciliario (Tesis Doctoral). Universidad de Valencia. 2013:1-252.
9. Miaja M, Moral J. El significado psicológico de las cinco fases del duelo propuestas por Kübler-Ross mediante las redes semánticas naturales. *Psicooncología*. 2013;10(0):109-130.
10. Lévy R, Pons H. Un deseo contrariado: ensayo sobre la transmisión en psicoanálisis. Buenos Aires: Kliné; 1998.
11. Moreno-González MM, Galarza-Tejada DM, Tejada-Tayabas LM. Experiences of family care during breast cancer: The perspective of caregivers. *Rev Esc Enferm USP*. 2019;53:e03466.
12. Sakamoto B, Paiva R, Carvalho AL, Paiva CE. Oh, yeah, I'm getting closer to God: Spirituality and religiousness of family caregivers of cancer patients undergoing palliative care. *Support Care Cancer*. 2015;23(8):2383-2389.

DUELO ANTICIPADO

13. García F, Manquián E, Rivas G. Bienestar psicológico, estrategias de afrontamiento y apoyo social en cuidadores informales. *Psicoperspectivas*. 2016;15(3):101-111.
14. Sterba KR, Burris JL, Heiney SP, Ruppel MB, Ford ME, Zapka J. We both just trusted and leaned on the Lord: A qualitative study of religiousness and spirituality among African American breast cancer survivors and their caregivers. *Qual Life Res*. 2014;23(7):1909-1920.
15. Yamamoto S, Arao H, Masutani E, Aoki M, Kishino M, Morita T, et al. Decision Making Regarding the Place of End-of-Life Cancer Care: The Burden on Bereaved Families and Related Factors. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(5):862-870.
16. Pardon K, Deschepper R, Vander Stichele R, Bernheim JL, Mortier F, Schallier D, et al. Preferred and actual involvement of advanced lung cancer patients and their families in end-of-life decision making: A multicenter study in 13 hospitals in Flanders, Belgium. *J Pain Symptom Management*. 2012;43(3):515-526.

Academic procrastination in students at a private university in the Peruvian Amazon: A cross-sectional study

Procrastinación académica en estudiantes de una universidad privada de la Amazonía peruana: Un estudio transversal

Edwin Gustavo Estrada-Araoz^{1a*}, Néstor Antonio Gallegos Ramos^{2a}, Marilú Farfán Latorre^{3a},
William Gerardo Lavilla Condori^{4a}, Jhemy Quispe Aquise^{5b}, Yolanda Paredes Valverde^{6a},
Rosel Quispe Herrera^{7a}

SUMMARY

Introduction: Procrastination is considered a fairly recurring behavior since ancient times, as people tend to postpone activities that are considered complex, not very motivating, stressful or that do not generate interest. **Objective:** To analyze academic procrastination in students from a private university in the Peruvian Amazon. **Methods:** The approach was quantitative, the design was non-experimental, and the type was descriptive and transactional. Academic procrastination was evaluated in 275 students of the Administration, Accounting, and Law careers by applying the Academic Procrastination Scale, an instrument with adequate psychometric properties. **Results:** It was found that the level of

academic procrastination of 41.8 % of the students was moderate, 34.6 % was high and 23.6 % was low. Likewise, the dimensions of academic self-regulation and postponement of activities were also valued at a moderate level. On the other hand, it was determined that some sociodemographic and academic variables were significantly associated with levels of academic procrastination. **Conclusion:** The students of a private university in the Peruvian Amazon were characterized by moderate levels of academic procrastination. Therefore, it is necessary to design psychoeducational programs aimed at developing skills such as academic self-regulation, time management and organization, and metacognitive strategies to students avoid delaying practices and develops their academic responsibilities in a timely manner.

Keywords: Academic procrastination, academic self-regulation, postponement of activities, university students, undergraduate, time management.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.4>

ORCID ID: 0000-0003-4159-934X¹
ORCID ID: 0000-0003-1436-9207²
ORCID ID: 0000-0002-6061-996X³
ORCID ID: 0000-0001-6442-4564⁴
ORCID ID: 0000-0001-6339-3399⁵
ORCID ID: 0000-0001-6274-3473⁶
ORCID ID: 0000-0001-8672-2490⁷

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios

*Autor para correspondencia: gestrada@unamad.edu.pe

Recibido: 19 de marzo 2023
Aceptado: 20 de julio 2023

RESUMEN

Introducción: La procrastinación es considerada una conducta bastante recurrente desde tiempos remotos, ya que las personas tienen la tendencia de postergar las actividades que son consideradas complejas, poco motivadoras, estresantes o que no les genera interés. **Objetivo:** Analizar la procrastinación académica en estudiantes de una universidad privada de la Amazonía peruana. **Métodos:** El enfoque fue cuantitativo, el diseño no experimental y el tipo, descriptivo transeccional. Se evaluó la procrastinación académica a 275 estudiantes de las carreras profesionales de Administración, Contabilidad y Derecho mediante

la aplicación de la Escala de Procrastinación Académica, instrumento con adecuadas propiedades psicométricas. **Resultados:** Se halló que el nivel de procrastinación académica del 41,8 % de los estudiantes era moderado, del 34,6 % era alto y del 23,6 % fue bajo. Asimismo, las dimensiones autorregulación académica y postergación de actividades también fueron valoradas en un nivel moderado. Por otro lado, se determinó que algunas variables sociodemográficas y académicas se asociaron de manera significativa a los niveles de procrastinación académica. **Conclusión:** Los estudiantes de una universidad privada de la Amazonía peruana se caracterizaron por presentar niveles moderados de procrastinación académica, por ello, es necesario diseñar programas psicoeducativos orientados al desarrollo de habilidades como la autorregulación académica, la gestión y organización del tiempo y las estrategias metacognitivas para que los estudiantes eviten las prácticas dilatorias y desarrollen oportunamente sus responsabilidades académicas.

Palabras clave: Procrastinación académica, autorregulación académica, postergación de actividades, estudiantes universitarios, pregrado, gestión del tiempo.

INTRODUCTION

University education is characterized by generating an impact on the development of students due to the various changes and adaptations that arise during this formative period (1,2). In this sense, they must strive to achieve the necessary learning to continue with the professional career that they are studying and complete it satisfactorily (3). To achieve these objectives, they must develop a repertoire of habits that allow them to manage and organize their time, carry out their activities in an orderly manner, review the topics covered, prepare for presentations and exams, and timely carry out the tasks assigned by the teachers to obtain quality results (4,5). However, it is common to perceive that many students unnecessarily postpone carrying out the tasks and work previously indicated, which could cause problems at a personal, social, or academic level (6). This delaying behavior that manifests in students is called academic procrastination (7).

At a general level, procrastination is considered a highly visible behavior since ancient times (8),

as people tend to postpone activities that they perceive as complex, not very motivating, stressful, or that do not generate interest (9). Etymologically, the term procrastinate comes from the Latin verb 'procrastinare' which means to leave something for the next day (10). In this sense, the procrastinating person is characterized by avoiding activities, committing to develop them further later or justifying their postponement (11) and it manifests itself in many people, as well as in various circumstances.

In the case of academic procrastination, it was defined as the willingness people have to postpone or delay the start or completion of activities that must be carried out within a certain period (12). In this regard, there is empirical evidence that academic procrastination is associated with low levels of self-esteem, low self-confidence, and self-control, depression, inadequate time management, as well as anxiety, which could lead students to drop out of university (13).

Currently, it is argued that academic procrastination, in addition to being a time management problem, also implies a relation between cognitive, affective, and behavioral factors (14). Cognitive factors refer to a series of excuses or arguments that students offer to try to justify their delaying behaviors, affective factors are related to fear of failure, while behavioral factors are related to little attention and inconsistency between what they want to do and what they actually achieve (15). On the other hand, it is also stated that among the main causes that motivate students to procrastinate are the lack of attraction for the activities to be carried out, apathy, uncertainties and doubts about how to do it, and perfectionism (4).

From Schouwenburg's perspective (16), academic procrastination is classified into two types according to the frequency and magnitude with which it occurs: sporadic and chronic procrastination. Sporadic procrastination is known as delaying behavior and refers to a punctual way of acting and is associated with the postponement of certain academic activities mainly due to the poor time management in which students have to organize their activities. On the other hand, chronic procrastination is a widespread habit of delaying or postponing dedication to studies (17).

Likewise, it is necessary to specify that academic procrastination is made up of two quite different factors (18). The first refers to academic self-regulation, which shows behaviors oriented towards achieving goals and planning activities, while the second is the postponement of activities, a factor that is the center of procrastinating behavior (19).

Some investigations analyze academic procrastination in university students and determined that the mentioned behavior occurred at moderate levels (20-22). In the same way, other investigations established associations between academic procrastination and sociodemographic and academic variables and determined that male students (3,23-25) who belonged to the younger age groups (3,10,26,27) tended to procrastinate to a greater extent than women and older people, respectively. However, it should be noted that these findings are not conclusive, so it is important to interpret them with caution.

The relevance of this research lies in the fact that it will be possible to identify the level of academic procrastination of the students, as well as the dimensions that make it up: academic self-regulation and postponement of activities. In the same way, it will be analyzed which sociodemographic and academic factors are associated with academic procrastination. Therefore, these findings will allow the formulation and execution of psychoeducational programs to decrease the levels of procrastination in students and make them function effectively during their professional training.

The objective of this research was to analyze academic procrastination in students from a private university in the Peruvian Amazon.

METHOD

The research had a quantitative approach, and the data collection was carried out to answer the research questions and statistics were used. Regarding the design, it was non-experimental, since the academic procrastination variable was not intentionally manipulated, but was observed as it occurred in its environment and then analyzed it. Regarding the type, it was descriptive-transactional, since the properties

and characteristics of the study variable were described and because the data collection process was in a single moment (28).

The population consisted of 960 undergraduate students from a private university in the Peruvian Amazon and the sample was made up of 275 students, an amount that was determined through a non-probabilistic convenience sampling. Of the total number of participants, 61.1% were male and 38.9 % were female. Regarding the age group, 47.6 % were between 16 and 20 years old, 32.4 % were between 21 and 25 years old, 12.4 % were between 26 and 30 years old, and 7.6 % were over 30 years old. Regarding their professional career, 37.1% studied Law, 36 % in Administration, and 26.9 % in Accounting. Regarding the year of study, 27.6 % were in the first year, 21.8 % in the second year, 19.6 % in the third year, 17.1 % in the fourth year, and 13.8 % in the fifth year. Regarding the socioeconomic level, 68.7 % belonged to the medium level, 18.9 % to the high level, and 12.4 % to the low level (Table 1).

To obtain information regarding academic procrastination, the Academic Procrastination Scale was applied, which was designed by Busko (29) and adapted to the Peruvian context by Domínguez et al. (18). It consists of 12 items quantitatively rated using a 3-point Likert scale ranging from 1 (never) to 3 (always) and evaluates 2 dimensions: academic self-regulation (items 1 to 9) and postponement of activities (items 10 to 12). Its psychometric properties were also determined in a previous study by Estrada et al. (30), where it was established that the inventory had adequate levels of validity based on the content (Aiken's $V = 0.922$) and reliability ($\alpha = 0.911$).

Data collection was carried out in February 2023. For this, the respective permits were obtained from the corresponding university authorities. Subsequently, during a face-to-face meeting with the participants, the purpose was explained to them, their informed consent was requested, the respective guidelines were given, and the instruments were developed. This procedure lasted approximately 15 minutes. Finally, a database was created with the answers of the students.

To carry out the statistical analysis, the SPSS Software version 25 was used. The descriptive

ACADEMIC PROCRASTINATION

Table 1
Sociodemographic characteristics of the sample

Variables	Sociodemographic and academic characteristics of the sample	n= 275	%
Sex	Male	168	61.1
	Female	107	38.9
Age group	From 16 to 20 years old	131	47.6
	From 21 to 25 years old	89	32.4
	From 26 to 30 years old	34	12.4
	Older than 30 years old	21	7.6
Professional career	Administration	99	36.0
	Accounting	74	26.9
	Law	102	37.1
Year of Study	First	76	27.6
	Second	60	21.8
	Third	54	19.6
	Forth	47	17.1
	Fifth	38	13.8
Socioeconomic level	Low	34	12.4
	Medium	189	68.7
	High	52	18.9

results were systematized through a figure and two tables, while the inferential results were obtained through the non-parametric Chi-Square test (X^2), which allowed us to know if the levels of academic procrastination were significantly associated with the proposed sociodemographic and academic variables.

RESULTS

According to Figure 1, the level of academic procrastination of 41.8 % of the students was moderate, 34.6 % was high, and 23.6 % was low. Regarding the academic self-regulation dimension, 42.2 % were located at the moderate level, 37.4 % at the high level, and 20.4 % at the low level. Regarding the postponement of activities dimension, 41.5 % were located at the moderate level, 32.7 % at the high level, and 25.8 % at the low level.

Table 2 shows that the behaviors associated with academic self-regulation that occurred less frequently were preparing in advance for exams, trying to complete assigned work as soon as possible, seeking help when they have trouble understanding something, and spending the time

necessary in studying even when the subject is boring. In this sense, since they were not recurring behaviors, they affected the presence of academic procrastination in students.

According to Table 3, the behaviors associated with the procrastination of activities that occurred most frequently were procrastinating the coursework they do not like and when they had to do a task, they usually leave it to the last moment. The aforementioned behaviors would contribute to the presence of academic procrastination in students.

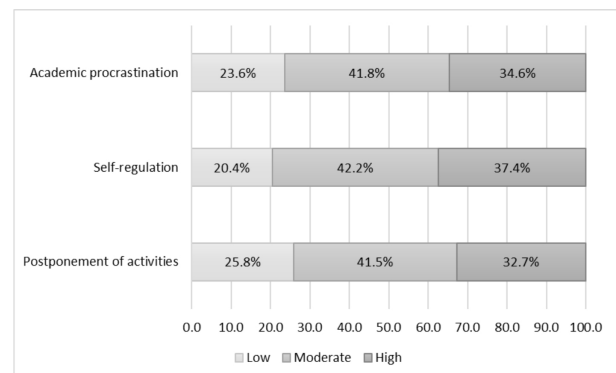


Figure 1. Descriptive results of the academic procrastination variable and its dimensions.

Table 2
Descriptive results of the items of the academic self-regulation dimension

Items	Never		Sometimes		Always	
	n	%	n	%	n	%
1. I usually prepare for exams in advance.	94	34.2	128	46.5	53	19.3
2. When I have trouble understanding something, I immediately try to get help.	66	24.0	121	44.0	88	32.0
3. I regularly attend classes.	22	8.0	86	31.3	167	60.7
4. I try to complete assigned work as soon as possible.	69	25.1	112	40.7	94	34.2
5. I constantly try to improve my study habits.	48	17.5	123	44.7	104	37.8
6. I invest the necessary time in studying even when the subject is boring.	60	21.8	125	45.5	90	32.7
7. I try to motivate myself to keep up my study pace.	54	19.6	121	44.0	100	36.4
8. I try to finish my important work with time to spare.	50	18.2	150	54.5	75	27.3
9. I take the time to review my assignments before delivering them.	43	15.6	79	28.7	153	55.6

Table 3
Descriptive results of the items of the dimension postponement of activities

Items	Never		Sometimes		Always	
	n	%	n	%	n	%
10. When I have to do a task, I usually leave it to the last minute.	71	25.8	119	43.3	85	30.9
11. I postpone the work on the courses that I do not like.	55	20.0	101	36.7	119	43.3
12. I put off reading the courses I don't like.	88	32.0	121	44.0	66	24.0

In Table 4 it can be seen that the level of academic procrastination was significantly associated with the gender, age group, and socioeconomic level of the students ($p < 0.05$). In this sense, it was determined that women, those between the ages of 16 and 20, and those with a high socioeconomic level had higher levels of academic procrastination compared to the other contrast groups.

DISCUSSION

Academic procrastination is the voluntary and habitual delaying of activities for later and is characterized by short-term benefits and long-term costs. In recent years, the number of investigations on this problem has increased because it is a fairly frequent behavior in university students. However, it has serious repercussions on their development. For this

reason, in the present investigation, academic procrastination was analyzed among students of a private university in the Peruvian Amazon.

In the first place, it was identified that the students were characterized by presenting moderate levels of academic procrastination. In other words, sometimes they used to unnecessarily postpone their academic activities (homework, readings, forums, exhibitions, etc.) and leave them for the last moment, which would be explained because they did not adequately manage their time and had not fully developed their study habits and some self-regulation and planning processes.

The exposed finding coincides with that reported by a study carried out on Peruvian students from a private university, where they found that most of them (58.3 %) presented a moderate level of procrastination. They demonstrated self-regulation problems when it

ACADEMIC PROCRASTINATION

Table 4

Association between academic procrastination and sociodemographic and academic variables

Sociodemographic and academic variables		Academic procrastination						p
		Low		Moderate		High		
		f	%	f	%	f	%	
Sex	Male	33	19.6	72	42.9	63	37.5	0.001*
	Female	32	29.9	43	40.2	32	29.9	
Age group	From 16 to 20 years old	24	18.3	59	45.0	48	36.6	0.022*
	From 21 to 25 years old	22	24.7	37	41.6	30	33.7	
	From 26 to 30 years old	10	29.4	13	38.2	11	32.4	
	Older than 30 years old	9	42.9	6	28.6	6	28.6	
Professional career	Administration	24	24.2	41	41.4	34	34.3	0.055
	Accounting	18	24.3	30	40.5	26	35.1	
	Law	23	22.5	44	43.1	35	34.3	
Year of Study	First	18	23.7	33	43.4	25	32.9	0.083
	Second	15	25.0	25	41.7	20	33.3	
	Third	13	24.1	23	42.6	18	33.3	
	Forth	11	23.4	19	40.4	17	36.2	
	Fifth	8	21.1	15	39.5	15	39.5	
Socioeconomic level	Low	9	26.5	14	41.2	11	32.4	0.046*
	Medium	46	24.3	79	41.8	64	33.9	
	High	10	19.2	22	42.3	20	38.5	

* Statistically significant association.

came to fulfilling their academic responsibilities, so they left them for the last minute (31). Likewise, it is related to a study also carried out in Peru, which found the prevalence of academic procrastination in students of the professional career of Psychology from two private universities and concluded that there was a partially significant prevalence (1). On the other hand, it is related to what was reported in an investigation carried out in Australia, in which they found that university students manifested moderate levels of academic procrastination (20).

Academic procrastination may be due to a late start of the assigned activities and the appearance of distractors during their development (32). This situation would be associated with some personality factors such as impulsivity and preference for short-term gratifications, deficiencies in planning and self-regulation, low levels of self-efficacy, fatigue, and low energy (10,33). Likewise, it is argued that academic procrastination is a fairly complex phenomenon that develops over time and in interaction with situational, social, contextual, cultural, and even organizational factors (34).

The gender of the participants was also found to be significantly associated with levels of academic procrastination. In this sense, males were characterized by presenting higher levels of academic procrastination than females. This is because women tend to present skills that allow them to manage time and, therefore, procrastinate less frequently than men, who are characterized by being more impulsive and having developed lower levels of self-control (35). Some investigations corroborate the exposed finding (3,25). However, it should be noted that there are controversies in the scientific literature because the results focused on the association between gender and procrastination levels are not entirely conclusive (12,36).

Similarly, it was found that the age group to which the students belonged was significantly associated with levels of academic procrastination. In this sense, it was identified that the youngest students, with ages ranging between 16 and 20 years, were characterized by presenting slightly higher levels of academic procrastination than older students. This would be explained because students older than 21 years old have

greater control over their impulses, during their university education they developed some study habits and learned to manage their time to obtain good grades and graduate as soon as possible. Several investigations support what was reported in the present investigation since they found that academic procrastination was inversely associated with the age of the students (3,10,26,27).

On the other hand, it was determined that the socioeconomic level to which the students belonged was significantly associated with the levels of academic procrastination. According to the foregoing, students who reported belonging to a high socioeconomic level had slightly higher levels of academic procrastination than students of medium and low socioeconomic levels. This is due to the fact that a large part of the students who belong to a higher socioeconomic level only have the responsibility of studying, therefore they have time to dedicate themselves to leisure activities such as access to the Internet and social networks, participation in online games, watch series on television, among others. However, many students from medium and low socioeconomic levels, in addition to their academic responsibilities, have to work to cover the basic needs associated with their studies and their maintenance.

The result obtained differs from that reported in Ecuador, where they found that there was an inverse association between socioeconomic level and levels of academic procrastination. Students with low socioeconomic levels had higher levels of academic procrastination (37).

Currently, the field of study of academic procrastination faces multiple challenges, either in terms of definition, understanding of the mechanisms, and prevention or treatment efforts, therefore, it is necessary to take a new look at this problem that considerably affects college students.

In the present investigation, relevant and original findings were made, since a recurring and complex problem in university higher education was addressed. However, it is necessary to mention that there are some limitations, such as the homogeneity of the sample, as well as the characteristics of the data collection instrument, aspects that could mean that generalizations

cannot be made, and that there are social desirability biases, respectively. Therefore, it would be important for future research to increase the size of the sample, including students from other universities, and to use complementary data collection techniques and instruments to give greater objectivity to the aforementioned process.

CONCLUSION

Academic procrastination is considered a problem that interferes with the proper development of academic activities since it causes intentional delay and could negatively affect academic performance, academic self-efficacy, quality of life, and the well-being of students.

In this sense, in the present investigation, it was found that the students were characterized by presenting moderate levels of academic procrastination, academic self-regulation, and postponement of activities. Among the main delaying behaviors were preparing for exams at the last minute, carrying out the assigned academic activities with little time left, and postponing the tasks of the courses they did not like. On the other hand, it was found that the level of academic procrastination was significantly associated with the gender, age group, and socioeconomic level of the students.

Finally, it is necessary to design psycho-educational programs aimed at developing skills such as academic self-regulation, time management and organization, and metacognitive strategies so that students avoid resorting to delaying practices and develop their academic responsibilities in a timely manner.

REFERENCES

1. Domínguez S. Prevalencia de procrastinación académica en estudiantes universitarios de Lima metropolitana y su relación con variables demográficas. *Psicología*. 2017;7(1):81-95.
2. Estrada E, Gallegos N, Huaypar K. Procrastinación académica en estudiantes peruanos de educación superior pedagógica. *Rev Ciencias Pedag Inno*. 2020;8(2):57-65.

3. Mejía C, Ruiz F, Benites D, Pereda W. Factores académicos asociados a la procrastinación. *Rev Cubana Med Gen Integ*. 2019;34(3):61-70.
4. Garzón A, Gil J. Gestión del tiempo y procrastinación en la educación superior. *Univ Psychol*. 2017;16(3):1-13.
5. Estrada E, Mamani M, Gallegos N, Mamani H, Zuloaga M. Estrés académico en estudiantes universitarios peruanos en tiempos de la pandemia del COVID-19. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2021;40(1):88-93.
6. Domínguez S. Datos normativos de la Escala de Procrastinación Académica en estudiantes de psicología de Lima. *Rev Eval*. 2016;16(1):27-38.
7. Estrada E, Mamani H. Procrastinación académica y ansiedad en estudiantes universitarios de Madre de Dios, Perú. *Apunt Univ*. 2020;10(4):322-337.
8. Atalaya, C, García L. Procrastinación: Revisión teórica. *Rev Investig Psicol*. 2019;22(2):363-378.
9. García V, Silva M. Procrastinación académica entre estudiantes de cursos en línea. Validación de un cuestionario. *Apertura*. 2019;11(2):122-137.
10. Rodríguez A, Clariana M. Procrastinación en estudiantes universitarios: Su relación con la edad y el curso académico. *Rev Colomb Psicol*. 2017;26(1):45-60.
11. López A, Toca L, Gonzáles J, Matías B, Alonso M. Reducción de la procrastinación académica mediante la Terapia de Aceptación y Compromiso: un estudio piloto. *Clín Contemp*. 2020;11(e4):1-16.
12. Burgos K, Salas, E. Procrastinación y autoeficacia académica en estudiantes universitarios limeños. *Propós Represent*. 2020;8(3):e790.
13. Quant D, Sánchez A. Procrastinación, procrastinación académica: concepto e implicaciones. *Rev Vang Psicol*. 2012;3(1):45-59.
14. Gil L, Botello V. Procrastinación académica y ansiedad en estudiantes de Ciencias de la Salud de una Universidad de Lima Norte. *CASUS: Rev Inves y Casos en Salud*. 2018;3(2):89-96.
15. Trujillo K, Noé M. La escala de Procrastinación Académica (EPA): validez y confiabilidad en una muestra de estudiantes peruanos. *Rev Psicol Educ*. 2020;15(1):98-107.
16. Schouwenburg H. Procrastination in Academic Settings: General Introduction. USA: American Psychological Association; 2004. Available from <https://doi.org/10.1037/10808-001>
17. Clariana M. Procrastinación académica. España: Servei de publicacions de la Universitat Autònoma de Barcelona; 2009. Available from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=602953>
18. Domínguez S, Villegas G, Centeno S. Procrastinación académica: validación de una escala en una muestra de estudiantes de una universidad privada. *Liberabit*. 20(2):293-304.
19. Steel P. The nature of procrastination: A meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure. *Psychol Bull*. 2007;133(1):65-94.
20. Lim A, Javadpour S. Into the unknown: Uncertainty and procrastination in students from a life history perspective. *Front Psychol*. 2021;12:717380.
21. Doğanülkü H, Korkmaz O, Griffiths M, Pakpour A. Fear of COVID-19 lead to procrastination among Turkish university students: The mediating role of intolerance of uncertainty. *BMC Psychol*. 2021;9(1):178.
22. Morais E, Pallini A, Vallerand R, Rahimi S, Silva M. The role of passion for studies on academic procrastination and mental health during the COVID-19 pandemic. *Soc Psychol Educ*. 2021;24(3):877-893.
23. Garzón A, Gil J, De la Fuente J. Rasgos demográficos, académicos y personales asociados a tres tipos de procrastinación en el alumnado universitario. *Bordón*. 72(1):49-65.
24. Vlachopanou, P, Tsiampalis T, Karagiannopoulou E. The relationship between causes of procrastination and sociodemographic factors. *Eur J Public Health*. 2019;29(4):ckz186.584.
25. Balkis, M, Duru E. Gender differences in the relationship between academic procrastination, satisfaction with academic life and academic performance. *Electron. J Res Educ*. 2017;15(1):105-125.
26. Beutel M, Klein E, Aufenanger S, Brähler E, Dreier M, Müller K, et al. Procrastination, distress and life satisfaction across the age range - A German representative community study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148054.
27. He S. A multivariate investigation into academic procrastination of university students. *Open J Soc Sci*. 2017;5(10):12-24.
28. Hernández R, Mendoza, C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
29. Busko D. Causes and consequences of perfectionism and procrastination: A structural equation model. University of Guelph; 1998.
30. Estrada E, Mamani D, Manrique Y, Gallegos N, Paredes Y, Quispe R. Procrastinación académica y estrés académico en estudiantes de educación superior pedagógica. *Arch Ven Far Ter*. 41(4):271-278.
31. Castro S, Mahamud, K. Procrastinación académica y adicción a internet en estudiantes universitarios de Lima Metropolitana. *Av Psicol*. 2017;25(2):189-197.

32. Svartdal F, Klingsieck K, Steel P, Gamst T. Measuring implemental delay in procrastination: Separating onset and sustained goal striving. *Pers Individ Differ.* 2020;156:109762.
33. Steel P, Svartdal F, Thundiyil T, Brothen T. Examining Procrastination Across Multiple Goal Stages: A Longitudinal Study of Temporal Motivation Theory. *Front Psychol.* 2018;9:327.
34. Svartdal F, Dahl T, Gamst T, Koppenborg M, Klingsieck K. How study environments foster academic procrastination: Overview and recommendations. *Front Psychol.* 2020;11:540910.
35. Lu D, He Y, Tan Y. Gender, socioeconomic status, cultural differences, education, family size and procrastination: A sociodemographic meta-analysis. *Front Psychol.* 2022;12:719425.
36. Dominguez S, Prada R, Moreta R. Diferencias de género en la influencia de la personalidad sobre la procrastinación académica en estudiantes universitarios peruanos. *Acta Colomb Psicol.* 2019;22(2):125-136.
37. Ramos C, Jadán J, Paredes L, Bolaños M, Gómez A. Procrastinación, adicción al internet y rendimiento académico de estudiantes universitarios ecuatorianos. *Estud Pedagóg.* 2017;43(3):275-289.

Factors Contributing to the Incidence of Hypertension in the Work Area of the Bara Baraya Public Health Center Makassar City

Factores que contribuyen a la incidencia de hipertensión en el área de trabajo del centro de salud pública Bara Baraya de la ciudad de Makassar

Hartina S^{1*}, Arsin A², Nasry Noor N³, Amiruddin R⁴, Ibrahim E⁵, Suriah⁶

SUMMARY

Background: Hypertension is a non-communicable disease leading to major public health problems worldwide and continuing to increase every year. Hypertension is often known as “the silent killer” because it does not usually cause symptoms on its own, yet it slowly damages the blood vessels and in the long term, becomes a risk factor for cardiovascular disease. This study aims to determine associated risk factors of hypertension among people of productive age in the working area of the Bara Baraya Public Health Center, Makassar City, Indonesia. **Methods:** It was used an analytic observational research method with a case-control study design. The sample was

140 patients, 70 hypertensive patients, and 70 control in their reproductive age. The sampling technique was carried out by using exhaustive sampling for the case group while the control group was matched with the case group based on age group. The data were analyzed using the odds ratio test for bivariate analysis and the multiple logistic regression test for multivariate analysis. **Result:** The results showed that gender (OR= 2.96; 95 % CI=1.39-6.36), family history (OR=3.63; 95 % CI=1.68-7.93), and smoking habits (OR= 3.08; 95 % CI=1.45-6.55) are risk factors that trigger the incidence of hypertension during working age, while drinking alcohol (OR= 1.93; 95 % CI=0.80-4.79) and obesity (OR= 0.55; 95 % CI=0.24-1.26) are non-statistically significant risk factors. **Conclusion:** The study indicates that gender, family history, and smoking habits are risk factors for the incidence of hypertension of productive age in the working area of the Baraya Public Health Center Makassar City. It is recommended to control blood pressure regularly and adopt a healthy lifestyle.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.5>

ORCID: 0009-0004-4325-2758¹

ORCID: 0000-0003-3311-6686²

ORCID: 0000-0002-0235-4211⁴

ORCID: 0000-0002-1810-5279³

ORCID: 0000-0002-2239-0017⁶

¹Graduate Program, Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

^{2,3,4}Departement of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

⁵Department of Environmental Health, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

Recibido: 16 de abril 2023

Aceptado: 21 de julio 2023

Keywords: Hypertension, gender, biography, smoking habits, drinking habits, obesity.

⁶Department of Health Promotion and Behavioral Sciences, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

*Corresponding author: Sri Hartina

Graduate Program, Departement of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

Corresponding author: Sri Hartina. E-mail: srihartina7676@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: La hipertensión arterial es una enfermedad no transmisible que constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial y continúa aumentando cada año. La hipertensión a menudo se conoce como “el asesino silencioso” porque generalmente no causa síntomas por sí sola, pero daña lentamente los vasos sanguíneos y, a largo plazo, se convierte en un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Este estudio tiene como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a la hipertensión entre personas en edad productiva en el área de trabajo del Centro de Salud Pública Bara Baraya, ciudad de Makassar, Indonesia. **Métodos:** Los empleó un método de investigación analítico observacional con un diseño de estudio de casos y controles. La muestra fue de 140 pacientes, 70 hipertensos y 70 controles en edad reproductiva. La técnica de muestreo se llevó a cabo utilizando un muestreo exhaustivo para el grupo de casos mientras que el grupo de control se emparejó con el grupo de casos en función del grupo de edad. Los datos se analizaron mediante la prueba de razón de probabilidades para el análisis bivariado y la prueba de regresión logística múltiple para el análisis multivariado. **Resultado:** Los resultados mostraron que el sexo ($OR= 2,96$; $IC\ 95\ \%=1,39-6,36$), los antecedentes familiares ($OR=3,63$; $IC\ 95\ \%=1,68-7,93$) y el hábito tabáquico ($OR= 3,08$; $IC\ 95\ \%=1,45-6,55$) son factores de riesgo que desencadenan la incidencia de hipertensión en edad laboral, mientras que el consumo de alcohol ($OR= 1,93$; $IC\ 95\ \%=0,80-4,79$) y la obesidad ($OR= 0,55$; $IC\ 95\ \%=0,24-1,26$) son factores de riesgo no significativos estadísticamente. **Conclusión:** El estudio indica que el género, los antecedentes familiares y los hábitos tabáquicos son factores de riesgo para la incidencia de hipertensión en edad productiva en el área de trabajo del Centro de Salud Pública Baraya de la ciudad de Makassar. Se recomienda controlar la presión arterial regularmente y adoptar un estilo de vida saludable.

Palabras clave: Hipertensión, género, biografía, hábitos de tabaquismo, hábitos de bebida, obesidad.

INTRODUCTION

Hypertension is one of the leading causes of global disease burden and is widely recognized as the most common cardiovascular disorder. It is also positively correlated to the risk of strokes, coronary heart disease, kidney failure,

and premature death worldwide. The prevalence of hypertension is increasing globally, and it is predicted to be increased to 30 % in 2025 (1).

Hypertension is a major health problem that is quite dangerous throughout the world. Globally, an estimated 22 % of the world's population has hypertension. The prevalence of hypertension is the highest in the African region, with about 27 %, and the lowest in America (18 %), while Southeast Asia is in the 3rd highest position with a prevalence of hypertension of 25 % (2).

Based on data in Indonesia, obtained from the latest Basic Health Research in 2018, the incidence of hypertension reached 34.11 %. This number of phenomena has increased quite significantly when compared to the data obtained from the previous Basic Health Research report in 2013 (3).

In general, the incidence of hypertension is greatest among older adults, however, it turns out that the prevalence of hypertension is found in the productive age group which tends to increase from year to year. People of working age are prone to be diagnosed with hypertension because of their busy life and lifestyle that pay little attention to health. Under these conditions, is required to find out the causes of hypertension early in the productive age which will provide appropriate and fast solutions and interventions in preventing hypertension and its late complications (4).

Based on data obtained from the health profile of South Sulawesi Province in 2016, the prevalence of hypertension in South Sulawesi was 21.90 %, then in 2018 the prevalence of hypertension decreased to 14.14 %, while in 2019 based on data from the health profile of South Sulawesi, the prevalence increased drastically to 25.06 % (5).

To control the incidence of hypertension, early detection is needed by identifying risk factors for hypertension. The exact causes of hypertension are not known, but several things may play a role. These risk factors are divided into major and minor factors. Major factors mean some of the risk factors for hypertension that cannot be controlled while minor factors are risk factors that can still be controlled. Gender is considered a major factor because it is a risk factor that cannot be controlled (6).

FACTORS CONTRIBUTING TO THE INCIDENCE OF HYPERTENSION

Based on the background, this study aimed to determine the risk factors for the incidence of hypertension among productive ages based on gender, family history, smoking habits, alcohol drinking habits, and obesity in the working area of the Bara Baraya Public Health Center, Makassar City.

METHODS

This study employed a case-control study design and fell under the category of analytic observational research, meaning a study comparing case groups (people who suffer from hypertension) and a control group (people who do not suffer from hypertension). This research was carried out in the working area of the Baraya Health Center, Makassar City (7).

The population in this study were those suffering from hypertension ≤ 6 months and of productive age 20-64 years. The sample of this study was 140 peoples, 70 hypertensive patients and 70 control in their reproductive age. The sampling technique was carried out by exhaustive sampling in the case group while the control

group was matched with the case group based on their age group. Data collection techniques included interviews to collect data obtained from respondents (8).

The data were analyzed using the STATA version 14 program to make it easier to describe and interpret the processed data so that the meaning of the research results was obtained. The data were analyzed using an odds ratio test for bivariate analysis and a multiple logistic regression test for multivariate analysis (9).

This research was conducted after obtaining written consent from each respondent. This research was approved by the Hasanuddin University Health Research Ethics Committee with ethical approval recommendation number 1457/UN4.14.1./TP.01.02/2023.

RESULTS

Respondents' characteristics in this study include gender, age, and education. The distribution of the respondent's characteristics can be seen in Table 1.

Table 1. Data Distribution based on Respondents' Characteristics in the Work Area of the Bara Baraya Health Center, Makassar City

Respondents' Characteristics	Hypertension				Total	
	n	Case %	n	Control %	n	%
Gender						
Male	50	71.4	32	45.7	82	58.6
Female	20	28.6	38	54.3	58	41.4
Age (Year)						
20-28	3	4.3	9	12.9	12	8.6
29-37	10	14.3	11	15.7	21	15.0
38-46	23	32.9	16	22.9	39	27.9
47-55	15	21.4	21	30.0	36	25.7
56-64	19	27.1	13	18.6	32	22.9
Education						
No Schooling	0	0.0	5	7.1	5	3.6
Graduate from primary education	6	8.6	10	14.3	16	11.4
Graduate from lower secondary education	16	22.9	14	20.0	30	21.4
Graduate from secondary education	20	28.6	16	22.9	36	25.7
Graduate from tertiary education	28	40.0	25	35.7	53	37.9

Source: Primary Data, 2023.

Table 1 shows that there were 82 men (58.6%) and 58 women (41.4 %), while in the age group, the highest proportion was 38-46 years (27.9 %), and based on the education level of the respondents, most of them graduated from tertiary education, namely 53 people (37.9 %) and the least among the respondents who did not go to school were 5 people (3.6 %).

Table 2 shows that in the gender variable, there were 50 men (71.4 %) with hypertension in the case group, while, in the control group, hypertension mostly occurred in women as many as 38 people (54.3 %). It can be concluded that male respondents have a 2.96 times greater risk of suffering from hypertension at productive age compared to female respondents.

Table 2. Distribution of the Risk Independent Variable for Hypertension in Productive Age in the Bara Baraya Public Health Center, Makassar City in 2023.

Research Variables	Hypertension Case Group		Control Group		P	Total	
	n	%	n	%		OR	CI 95 %
Gender							
Male	50	71.4	32	45.7	0.002	2.96	1.39-6.36
Female	20	28.6	38	54.3			
Family History							
High Risk	52	74.3	31	44.3	0.0001	3.63	1.68-7.93
Low Risk	18	25.7	39	55.7			
Smoking Habit							
High Risk	48	68.6	29	41.4	0.001	3.08	1.45-6.55
Low Risk	22	31.4	41	58.6			
Drinking Habit							
High Risk	20	28.6	12	17.1	0.107	1.93	0.80-4.79
Low Risk	50	71.4	58	82.9			
Obesity							

The family history variable in the case group was mostly at high-risk hypertension because almost 75 % of respondents (52 respondents or 74.3 %) had a family history of hypertension, and some of the respondents in the control group were at low risk because they did not have a family history of hypertension, as many as 39 people (55.7 %). It means that respondents with a family history of hypertension have a 3.63 times greater risk of suffering from hypertension compared to respondents who do not have a family history of hypertension.

The smoking habit variable in the case group was mostly at high risk, as many as 48 people (68.6 %), and most of the control group respondents were at low risk, as many as 41 people (58.6 %). So smoking habits are 3.08 times more likely to suffer from hypertension at

productive age compared to respondents who do not have smoking habits.

The variable of alcohol drinking habits in the case group is mostly at low risk of 50 people (71.4 %) as well in the control group, most of them are at low risk of 58 people (82.9), therefore, respondents with drinking habits are at risk of 1.93 times more likely to suffer Hypertension compared to respondents who do not have the habit of consuming alcohol but this risk is not significant.

The last variable is obesity which in the case group is mostly low risk as many as 55 people (78.6 %) and the control group is mostly low risk as many as 47 people (67.1). It can be concluded that respondents with obesity are at risk 0.55 times greater to suffer from hypertension compared to

FACTORS CONTRIBUTING TO THE INCIDENCE OF HYPERTENSION

respondents who are not obese, but this risk is not significant.

Table 3 shows the results of the multivariate test and it appears that the variable family history

with (OR=3.76; 95 % CI=1.82-7.77) became the greatest risk for the incidence of hypertension in productive age.

Table 3. Multivariate Analysis Result of Risk Factors for Hypertension in Productive Age in the Bara Baraya Public Health Center, Makassar City in 2023

Research Variables	Model 1		Model 2		Model 3	
	P	OR (CI 95 %)	P	OR (CI 95 %)	P	OR (CI 95 %)
Gender	0.640	1.39 (0.34-5.58)				
Family history	0.026	2.93 (1.13-7.56)	0.001	3.53 (1.69-7.36)	0.0001	3.76 (1.82-7.77)
Smoking habits	0.980	1.01 (0.23-4.35)				
Drinking habits	0.147	2.08 (0.77-5.64)	0.072	2.36 (0.92-6.06)		
Obesity	0.044	0.39 (0.16-0.97)	0.024	0.38 (0.15-0.92)	0.100	0.51 (0.23-1.13)

Source: Primary Data, 2023.

DISCUSSION

Gender is a risk factor for uncontrolled hypertension, where men have a higher incidence of hypertension compared to women because men have higher systolic and diastolic blood pressure than women. In general, systolic blood pressure in women is lower than in men (10).

According to the research analysis results, although both men and women develop hypertension, distinct gender differences in the incidence and severity of hypertension in the productive age are well established, where the male was 2.96 times more likely to suffer from hypertension in the productive age compared to female respondents. Other researchers found that overall, the prevalence of hypertension was higher in males (34.6 %) than in females (30.8 %) (11). Consistent with our findings, the prevalence of hypertension was also higher among males in studies conducted in Turkey, Greece, Brazil, and India (12-15).

In line with this present study, the results of another study showed that women were significantly less likely to develop hypertension than men (OR = 0.37, $p < 0.001$) (16).

Thus, at the Bara Baraya Public Health Center in Makassar City, gender is a risk factor for hypertension at productive age. Mostly, those who are at risk of developing hypertension are male and more predominately often experience signs of hypertension at the age of thirty and older. This is due to stiff blood vessels which affect the increase in their blood pressure so that men are considered more susceptible to hypertension. In addition, there is an influence of hormonal status since premenopausal women have a lower risk and incidence of hypertension compared with age-matched men, but this advantage for women gradually disappears after menopause. After 65 years of age, a higher percentage of women than men have hypertension, and the gap will likely increase with the continued aging of the female population (17).

A close family history of hypertension also increases the risk of developing hypertension, especially in primary hypertension. Individuals whose parents or siblings have hypertension have an elevated risk of developing the condition, particularly if both parents are affected. Hypertension tends to run in families. The results of this study indicate that family history was a significant risk factor for hypertension. Thus, in productive age respondents with a family history of hypertension will have a 3.63 times greater risk of hypertension compared to respondents who do not have a family history of hypertension. In multivariate analysis, the family history variable also appears to be the most influential risk factor for the incidence of hypertension in the productive age. Similarly, a study included all adults with a family history of parents (OR:1.28; 95 % CI: 1.12–1.48), grandparents (OR:1.34; 95 % CI: 1.20–1.50), and siblings (OR:1.27; 95 % CI: 1.21–1.33) and it was found that they were all associated with a significantly increased risk of hypertension (18).

Family history is an important non-modifiable risk factor for hypertension, showing a significant influence to be a risk factor for the incidence of hypertension both from parents (father/mother) and brothers and sisters. The hereditary nature of hypertension is well established by numerous family studies demonstrating that about 30 % of the blood pressure variance can be attributed to genetic factors.

Smoking habits are a significant risk factor and have been associated with malignant hypertension in productive age at the Bara Baraya Public Health Center. Smoking habits have a 3.08 times greater risk of suffering from hypertension at productive age compared to respondents who do not have smoking habits. These results are in accordance with studies that demonstrated an increase in blood pressure associated with smoking, showing that there was a significant relationship between smoking habits and the incidence of hypertension ($p=0.003$).

Regardless of the route of entry, nicotine gets into the bloodstream. Once inhaled, the nicotine travels immediately to the lungs where it reaches millions of tiny air sacs called alveoli. The general mechanisms by which smoking results in cardiovascular events include the

development of atherosclerotic changes with narrowing of the vascular lumen and induction of a hypercoagulable state, which creates the risk of acute thrombosis. In addition, abundant evidence demonstrates that nicotine contributes to the development of atherosclerotic plaque. Furthermore, nicotine is a sympathomimetic drug that releases catecholamines, increases heart rate and cardiac contractility, constricts cutaneous and coronary blood vessels, and transiently increases blood pressure. Carbon monoxide is another dangerous chemical found in cigarettes since binds hemoglobin which is the molecule responsible for carrying oxygen. Once the carbon monoxide is bound to hemoglobin, oxygen can't bind, decreasing the amount of oxygen delivered to all cells. To provide the body with more oxygen the heart increases pump blood throughout the body (19).

Epidemiological, preclinical, and clinical studies established the association between high alcohol consumption and hypertension. Our results in the present work, however, showed that the habit of drinking alcohol was a non-significant risk factor for the incidence of hypertension in productive age. Drinking alcohol has a 1.93 times greater risk of suffering from hypertension than respondents who do not have the habit of consuming alcohol, but this risk is not significant. Other works do not confirm our results, since it was shown that of the 33 respondents who had a habit of consuming alcohol, it was found that 45.5 % had hypertension, indicating that there is a greater number of hypertension events in men who drink alcohol with a risk of developing hypertension (20). Alcohol abuse increases blood pressure since drinking excessive alcohol is considered one of the most common causes of raised blood pressure and it has been shown that hypertension is difficult to control in patients with alcohol consumption of more than two alcoholic drinks per day, in this case, alcohol consumption weakens the antihypertensive action agent.

Excess weight gain, especially when associated with increased visceral adiposity, is a major cause of hypertension, accounting for 65 % to 75 % of the risk for human primary (essential) hypertension. Contrary to this statement our present results showed that obesity was not a risk factor for the incidence of hypertension in productive age. Respondents with obesity were

FACTORS CONTRIBUTING TO THE INCIDENCE OF HYPERTENSION

at risk 0.55 times greater for suffering from hypertension than respondents who are not obese. Contrary to our results it was shown a significant relationship between obesity and the incidence of hypertension, being statistically significant for age and the incidence of hypertension, and obese people and the incidence of hypertension with a p-value of 0.0001, and estimated risk of 2.502 (95 % CI: 2.150-2.911) (21).

Energy intake that exceeds energy expenditure is the main driver of weight gain or it is known as obesity so excess energy can be stored in the body in the form of fat tissue. An unhealthy lifestyle is one of the factors for someone to experience obesity.

CONCLUSION

Gender, family history, and smoking habits are risk factors that are closely associated with the incidence of hypertension in productive age and family history becomes the riskiest factor in increasing the incidence of hypertension in productive age in the working area of the Bara Baraya Public Health Center, Makassar City.

REFERENCES

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Chen C, Wang F, Chen P, Jiang J, Cui G, Zhou N, et al. Mortality and pre-hospitalization use of renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive COVID-19 patients. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(21):32-39.
3. Ministry of Health. National Riskesdas Report 2018. In Health Research and Development Agency of the Indonesian Ministry of Health. RISKESDAS: Kemenkes, 2019.
4. Bloch, MJ. Worldwide Prevalence of Hypertension Exceeds 1.3 Billion. *J Am Soc Hypertens*. 2016;4(10):753-754.
5. South Sulawesi Health Office. Profile of the South Sulawesi Provincial Health Office in 2020. In South Sulawesi Health Office, 2020.
6. Hamria H, Mien M, Saranani M. The Relationship between the Lifestyle of Hypertension Patients and the Incidence of Hypertension in the Working Area of the Batalaiworu Health Center, Muna Regency. *J Nursing*. 2020;7(2):32-39.
7. Nadir S, Arsunan Arsin A, Wahiduddin, Nadjib Bustan HM, Stang, Syamsuar. Risk Factors of Salt Consumption on the Incidence of Hypertension in Communities in the Coastal Area of Bauba City. *Azerbaijan Medical J*. 2023; 63(01): 7547-7554.
8. Nawi R, Arsunan A, Jalla. Analysis of Risk Factors for Hypertension in Young Adults in the Outpatient Unit of the General Hospital of Laburan Baji Makassar. *J Indonesian Public Health Media*. 2006;7(2):32-37.
9. Nur NN, Arsunan A. Basic Epidemiology; Disciplines in Public Health, 2022.
10. Amiruddin R, Yurniati Y, Arsunan, A, Wahyu M, Awal E, Sumantri I, et al. Exercise, Stress, Cholesterol, and Hypertension as Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus in South Sulawesi, Indonesia. *Indian J Public Health Research & Development*. 2019;3(4):43-49.
11. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea national health and nutrition examination survey. *PLoS One*. 2017;12(5):1-12.
12. Kurtul S, Ak FK, Türk M. The prevalence of hypertension and influencing factors among the employees of a university hospital. *Afri Health Sci*. 2020;20(4):1725-1733.
13. Mion DJr, Pierin AM, Bambilra AP, Assuncao JH, Monteiro JM, Chinen RY, et al. Hypertension in employees of a University General Hospital. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004;59(6):329-336.
14. Efstratopoulos AD, Voyaki SM, Baltas AA, Vratisstas FA, Kirlas G-EP, Kontoyannis JT, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: The Hypertension Study in General Practice in Hellas national study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):53.
15. Mohan V, Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R. Prevalence, awareness and control of hypertension in Chennai-The Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-52). *J Assoc Physicians India*. 2007;55:326-332.
16. Efendi S, Sriyanah N, Nirawati N, Djunaedi D. Relationship of Hypertension with Enlargement of the Heart in Patients in the Treatment Room. *IHJ*. 2022;2(02):97-101.
17. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. (2011) Heart disease and stroke statistics—2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 123: e18–e209
18. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension among young adults. *Biodemography Soc Biol*. 2015;61(1):1-17.
19. Ranasinghe P, Cooray DN, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of Hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk

- factors among Sri Lankan adults Chronic Disease epidemiology. *BMC Public Health*. 2015;16(2):176-179.
20. Setyanda YOG, Sulastri D, Lestari Y. The Relationship between Smoking and Hypertension in Men Aged 35-65 Years in Padang City. *J Health Andalas*. 2015;4(2):434-440.
21. Manoppo JE, Abdullah AZ, Kesumasari C, Thaha RM, Nugrahaeni SA, Rahman SA, et al. The relationship between obesity and the incidence of hypertension in young adults (18-40 years) in Tomohon City in 2019. *Indian J Forensic Med Toxicol*. 2020;14(4):4325-4330.

Efectos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal

Effects of subdermal injection of pentoxifylline on the integration of full-thickness skin grafts in an animal model

Linda Rincón-Rubio¹, Angélique Bookaman-Salazar², Marisela Cemborain-Valarino³, Bernardette Gil-Masroua⁴, Katiana Gutierrez-Barroso⁵, Enrique López-Loyo⁶

RESUMEN

Los injertos cutáneos son una herramienta ampliamente utilizada en el campo de la cirugía plástica y reconstructiva, por lo que es de gran importancia la búsqueda de técnicas que permitan una optimización de la integración de los mismos. Este estudio evaluó los efectos macro y microscópicos de la administración subdérmica de pentoxifilina (PTX) en la integración de los injertos cutáneos de espesor total. En un modelo experimental, controlado, aleatorizado, en 8 ratas, distribuidas en 2 grupos, 2 para control y 6 del ensayo experimental. Los controles no recibieron tratamiento,

mientras que al grupo experimental se le administró pentoxifilina subdérmica en el lecho del injerto. Se evaluó diariamente la evolución clínica del injerto y en el día 11 posoperatorio se tomó muestra de los injertos para estudio anatomopatológico. La totalidad de los injertos mostró integración de más del 90 %, tanto el grupo control como el experimental. Se identificó menor inflamación y fibrosis en el grupo experimental, asimismo menor hemorragia, trombosis, necrosis grasa y angiogénesis acentuada en todos los injertos del grupo experimental. La inmunohistoquímica con CD31 y D2-40 demostró proliferación vascular y linfática en el grupo experimental. Estos hallazgos indican los efectos beneficiosos de la administración subdérmica de PTX para la integración de los injertos de espesor total, destacando la formación de nuevos vasos, tanto

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.6>

ORCID: 0005-0005-3780-9692¹

ORCID: 0009-0003-6974-2969²

ORCID: 0009-0001-2387-0012³

ORCID: 0009-0006-7027-2425⁴

ORCID: 0009-0003-9211-5437⁵

ORCID: 0000-0002-3455-5894⁶

¹Cirujano plástico, reconstructivo y postbariátrico. Directora de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

²Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

Recibido: 19 de agosto 2023

Aceptado: 23 de agosto 2023

³Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Subdirectora de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁴Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁵Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁶Médico Patólogo, Doctor en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Urológico San Román, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Linda Rincón-Rubio. Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela. E-mail: plasticabariatrica@gmail.com

sanguíneos como linfáticos, que pudieran garantizar una mejor irrigación y un adecuado drenaje linfático de la zona donde se realice el injerto.

Palabras clave: *Injertos cutáneos, pentoxifilina, integración, angiogénesis.*

SUMMARY

Skin grafts are a widely used tool in the field of plastic and reconstructive surgery, so the search for techniques that allow optimization of their integration is of great importance. This study sought to determine the macroscopic and microscopic effects of subdermal administration of pentoxifylline (PTX) on the integration of full-thickness skin grafts. In an experimental, controlled, randomized model, 8 rats, were divided into 2 groups, 2 for control and 6 for the experimental trial. Controls received no treatment, while the experimental group received subdermal pentoxifylline in the graft bed. The clinical evolution of the graft was evaluated daily and on postoperative day 11, a sample of the grafts was taken for anatomopathological study. All the grafts showed integration of more than 90%, both the control and the experimental group. Less inflammation and fibrosis were identified in the experimental group, and less bleeding, thrombosis, necrosis, and accentuated angiogenesis were observed in all the grafts of the experimental group. Immunohistochemistry with CD31 and D2-40 demonstrated vascular and lymphatic proliferation in the experimental group. These demonstrated the effects of subdermal administration of PTX for the integration of full-thickness grafts, highlighting the formation of new vessels, both blood and lymphatic, which could guarantee better irrigation and adequate drainage of the area where the graft is to be performed.

Keywords: *Skin grafts, pentoxifylline, integration, angiogenesis.*

INTRODUCCIÓN

Los injertos cutáneos son una herramienta de uso muy común en la cirugía plástica, para la corrección de defectos cutáneos posteriores a algún traumatismo, quemaduras, resección de lesiones benignas o malignas e, incluso, en la cirugía estética, en la reconstrucción mamaria con injertos del complejo areola-pezones. Los injertos de piel comenzaron a realizarse en la India hace más de 3000 años.

El lecho de una herida no injertada sufre básicamente el proceso normal de cicatrización que incluye la granulación, la contracción y el fenómeno de re-epitelización. Sin embargo, si se coloca un injerto cutáneo en dicho lecho, estos procesos son alterados por la presencia del injerto. El éxito de un injerto depende principalmente de la extensión y de la rapidez a la cual la perfusión vascular es restituida.

La integración de los injertos cutáneos ocurre en tres fases:

1. **Imbibición plasmática (24-48 h):** se produce la adhesión del injerto al lecho receptor a través de la formación de una malla de fibrina mientras que la nutrición se mantiene a través del exudado generado por el proceso inflamatorio.
2. **Inoculación y crecimiento capilar:** posterior a las 48 h, se establece una red vascular en la capa de fibrina presente entre el injerto y el lecho receptor. Las yemas capilares de los vasos sanguíneos de este último entran en contacto con los del injerto, generando comunicación entre ellos, y estableciendo el flujo sanguíneo.
3. **Revascularización (días 5-7):** Una vez establecida la conexión entre los vasos sanguíneos del lecho y el injerto, se produce la revascularización, que puede ser primaria o secundaria (1).

La pentoxifilina (PTX), químicamente 3,7 dihidrometil-1-5-oxo-hexil-1H-purina-2,6-diona, es una metilxantina derivada de la teobromina, que pertenece al grupo de los derivados purínicos, actúa como un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE), con actividad principal sobre las isoformas I y II, con propiedades similares a la teobromina, cafeína y teofilina.

La PTX presenta múltiples propiedades farmacológicas. Similar a la metilxantina, incrementan la disponibilidad intracelular de nucleótidos cíclicos como la adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y la guanosina monofosfato cíclico (GMPc), disminuyendo su hidrólisis y aumentando la señal de transducción dependiente de nucleótidos cíclicos, lo que conlleva a un amplio espectro de efectos en la inflamación. También es un agente reológico

debido a su efecto en los glóbulos rojos, en los cuales aumenta su flexibilidad e incrementa la deformidad eritrocitaria, permitiendo un aumento del flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos, mejorando la microcirculación y la oxigenación de los tejidos. Igualmente, posee un efecto antitrombótico ya que disminuye la agregación plaquetaria, reduce los niveles de fibrinógeno, estimula mecanismos fibrinolíticos por lo que disminuye la viscosidad sanguínea, disminuye la adhesión de polimorfonucleares al endotelio y disminuye la activación de leucocitos y la producción de radicales superóxidos, e inhibe la síntesis de mediadores inflamatorios. También, induce la síntesis de prostaciclina, potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria. Aún más, disminuye la liberación de citoquinas y suprime la función leucocitaria (2,3).

Por otro lado, la PTX disminuye los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa). Suprime la transcripción genética del FNT-alfa, la expresión del ARNm del FNT-alfa y la secreción de la proteína FNT-alfa en los

macrófagos y monocitos. Además, inhibe la producción de interferón gamma (IF-gamma), interleuquina 1, 2,6 y 8, reduce la expresión intracelular de la molécula de adhesión ICAM-1 y la molécula de adhesión vascular VCAM-1 e inhibe la actividad de las células Natural Killer (NK). También disminuye la adhesión y agregación de los neutrófilos, e inhibe la liberación y desgranulación del superóxido de los neutrófilos sin afectar la fagocitosis. La PTX es un compuesto hidrosoluble con rápida y buena absorción por vía oral. Sin embargo, también es administrada por vía intravenosa. Es metabolizada por los glóbulos rojos y por el hígado. Más del 90 % de la PTX es eliminada por vía urinaria. Se recomienda un ajuste de las dosis en los pacientes con insuficiencia renal y debe ser utilizado con precaución en los pacientes con enfermedad hepática. Con respecto a los efectos secundarios, la PTX generalmente es bien tolerada. Los efectos gastrointestinales y del sistema nervioso central son los más comunes y son dosis dependiente (Cuadro 1) (3).

Cuadro 1
Efectos secundarios de la pentoxifilina

Gastrointestinal	Sistema nervioso central	Sistema cardiovascular
Dispepsia, náuseas, vómitos (<3 %)	Mareos (1,9 %)	Angina y dolor torácico (0,3 %)
Distensión, flatos, eructos (1 %)	Cefalea (1,2 %) Temblor, ansiedad, confusión (<0,3 %)	Hipotensión leve (<0,1 %)

En el área de la cirugía plástica, la PTX ha sido empleada para aumentar la viabilidad de los distintos tipos de colgajos. Sin embargo, no hay evidencia en la literatura para su uso en la mejora de la integración de los injertos cutáneos, así como tampoco hay datos de su aplicación subdérmica, ya que en la mayoría de los estudios la aplicación en modelos animales fue vía intraperitoneal o intralesional subcutánea en pocos casos.

En el año 2002, Karasoy y col. (4) compararon el efecto de la pentoxifilina sistémica en la cicatrización de defectos de espesor total en ratas diabéticas y no diabéticas, encontrando que la PTX disminuye el tiempo de cicatrización en los dos grupos. Por su parte, Isken y col. (5)

estudiaron el efecto de la PTX sistémica en la supervivencia de los colgajos cutáneos en ratas diabéticas y no diabéticas, observando que hubo una supervivencia significativamente mayor de los colgajos en el grupo control de ratas no diabéticas y en las del grupo de ratas diabéticas tratadas con PTX. António y col. (6) evaluaron el efecto de la administración intraperitoneal e intralesional de PTX y de hialuronidasa, solas o combinadas, para determinar la viabilidad de los colgajos aleatorizados en ratas, observando clínica e histológicamente que la administración de ambos medicamentos por sí solos o combinados aumentaban la viabilidad de los colgajos en comparación con los grupos control.

Por otro lado, Da Costa y col. compararon los efectos del dimetilsulfóxido y de la PTX en la vitalidad de los colgajos cutáneos, también en un modelo animal. Distribuyeron la muestra en 3 grupos: control con solución fisiológica, dimetilsulfóxido (DMSO) y PTX. Dividieron los colgajos en segmentos y, en este caso, realizaron inyecciones subcutáneas de dimetilsulfóxido y de PTX en las transiciones de los segmentos en cada grupo. No encontraron diferencias en la longitud del tejido viable y necrótico, sin embargo, desde el punto de vista histológico, observaron neovascularización, infiltrados inflamatorios y granulación aumentada en los grupos de tratamiento (7).

En 2006, Oztuna y col. evaluaron la efectividad de la pentoxifilina en el tratamiento de las heridas por avulsión en un modelo animal. Administraron el medicamento de manera intraperitoneal durante 10 días posteriores a la creación de una herida por avulsión en la cola del animal y suturarla en su posición original, y realizaron una evaluación clínica e histológica. Evidenciaron que en los grupos sin tratamiento se observó clínicamente cianosis y ulceración del tejido a los 21 días, así como pérdida del epitelio superficial e infiltración densa de células inflamatorias en la histología. Por su parte, en el grupo tratado con PTX, la piel se mantuvo intacta e histológicamente no hubo inflamación y la epidermis recuperó su grosor normal (8).

En vista de la importancia de una buena integración de los injertos cutáneos para el tratamiento de los defectos cutáneos generados por diversas causas, así como también la utilización de un tratamiento con una vía de administración local que pueda concentrar sus efectos en el área de interés, nos propusimos determinar los efectos macro y microscópicos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental, controlado, aleatorizado en el Instituto de Cirugía

Experimental de la Facultad de Medicina y en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Farmacia, ambas Facultades de la Universidad Central de Venezuela.

El presente estudio tuvo como objetivo determinar los efectos de la inyección subdérmica de pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos de espesor total en un modelo animal. Para ello se procedió a 1. Evaluar la evolución clínica de los injertos cutáneos; 2. Determinar los cambios histológicos producidos por la inyección subdérmica de pentoxifilina, 3. Determinar los cambios inmunohistoquímicos producidos por la inyección subdérmica de pentoxifilina.

La muestra estuvo conformada por 9 ratas de la cepa *Sprague-Dawley*, con pesos comprendidos entre 250-300 g. Los animales fueron divididos en Grupo control: 2 animales, en las cuales no hubo administración de tratamiento y Grupo experimental: 7 animales, a las cuales se les administró pentoxifilina subdérmica a una dosis de 0,5 mg/punto.

Procedimiento

El día 1 se realizó el procedimiento quirúrgico. Para ello los animales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con pentotal sódico a una dosis de 0,1 mg/100 g, en condiciones de asepsia y antisepsia. Se procedió a realizar el rasurado de la zona operatoria en el dorso del animal. Se realizó el marcaje de un área circular de 2 cm de diámetro en el dorso de la rata (Figura 1).

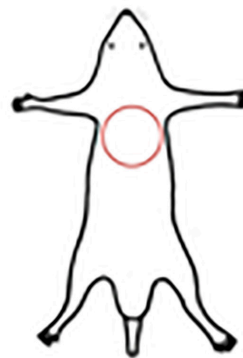


Figura 1. Marcaje preoperatorio del injerto.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

Se realizó la infiltración de lidocaína al 1 % en el área marcada y se tomó un injerto de espesor total del área demarcada previamente, generando un defecto de espesor total, manteniendo el injerto en solución salina al 0,9 % (Figura 2).

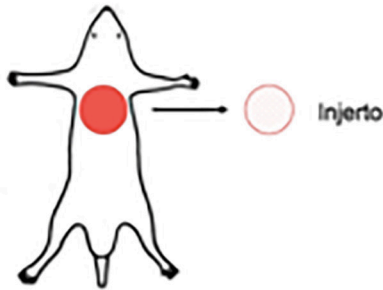


Figura 2. Toma del injerto de espesor total.

Se procedió a la inyección subdérmica de pentoxifilina con una inyectadora de 1 mL con una aguja de calibre 27G en el lecho del injerto y en el tejido circundante según el esquema que se muestra en la Figura 3.

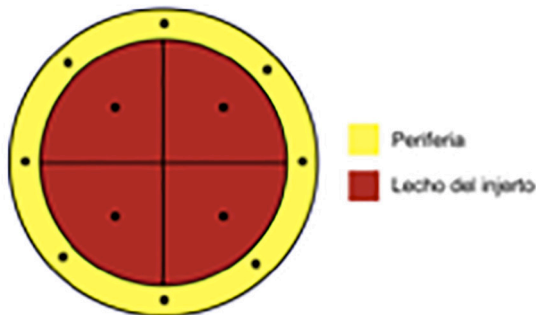


Figura 3. Esquema de los puntos para la infiltración de pentoxifilina.

Se colocó el injerto en el defecto generado y el mismo se fijó con sutura monofilamento de nylon 4-0 (Figura 4).



Figura 4. Fijación del injerto cutáneo en el defecto.

Finalmente se procedió a la colocación de un apósito atado con algodón estéril. Los animales fueron mantenidos con agua *ad libitum* y alimento según los protocolos del Instituto de Cirugía Experimental durante 11 días en total. Durante el posoperatorio inmediato, uno de los animales del grupo experimental murió por una lesión vascular generada durante la inyección de la anestesia intraperitoneal, por lo que el número de ratas en el grupo experimental se redujo a 6.

El día 5 posoperatorio se realizó la primera cura, retirando el apósito atado y evaluando macroscópicamente las características del injerto y el porcentaje de integración del mismo. A partir de este día, se evaluaron y registraron las características clínicas de los injertos diariamente, tomando en cuenta la coloración y el porcentaje de integración de los mismos hasta el último día del estudio (Cuadro 2). Dicha evaluación fue realizada por el mismo observador.

El día 11 posoperatorio, de cada animal se tomó una muestra de tejido en "losange" del área del injerto, de su lecho y de la periferia, fue fijada en formaldehído y enviada para estudio histológico.

Las muestras fueron procesadas y evaluadas histológicamente en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Clínicas y Urología Tamanaco (Urológico San Román) en la ciudad de Caracas, Venezuela. Las muestras fueron teñidas con hematoxilina/eosina y evaluadas con un microscopio ZEISS® AXIOSTAR. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: cambios en el epitelio, grado de inflamación, grado de fibrosis,

Cuadro 2

Registro de la evolución clínica de los injertos

Animal	Día posoperatorio:									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Coloración										
Porcentaje de integración										
Observaciones										

presencia de edema, presencia de hemorragia, angiogénesis, características del tejido adiposo y muscular y en el estudio inmunohistoquímico el CD31 y la D2-40 (podoplanina).

RESULTADOS

Se evaluaron 8 ratas *Spague-Dawley*, 2 del grupo control y 6 del grupo experimental.

Desde el punto de vista macroscópico, se observó que en el día 5, al momento de retirar el apósito atado, el 100 % de los injertos tuvieron una integración de más del 90 %. De igual manera, para el día 11 todos los injertos se mantuvieron integrados en más del 90 %.

Desde el punto de vista microscópico, se observó en relación con los cambios en el epitelio

que en el grupo control hubo 50 % (n=1) con necrosis del epitelio en 30 % y 50 % (n=1) con ulceración del epitelio en 25 %. Por su parte, el 100 % del grupo experimental (n=6) presentó vacuolización de las células basales (Figura 5).

Con respecto a la inflamación, en el grupo control hubo inflamación severa con abscedación de la unión dermoepidérmica en el 100 % de las muestras (n=2). En el grupo experimental, hubo 83,33 % (n=5) con infiltración de linfocitos y plasmocitos de la dermis papilar e interfase del injerto y 16,66 % (n=1) con presencia de linfocitos, plasmocitos y abscedación (Figura 6).

En cuanto al nivel de fibrosis, en el grupo control hubo fibrosis moderada en el 100 % (n=2). En el grupo experimental, se evidenció fibrosis leve en el 16,66 % (n=1) de las muestras y fibrosis moderada en el 83,33 % (n=5) (Figura 7).

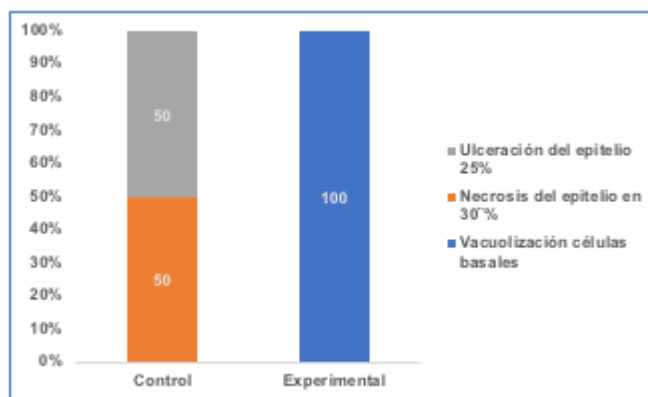


Figura 5. Distribución de los cambios histológicos en el epitelio de los injertos.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

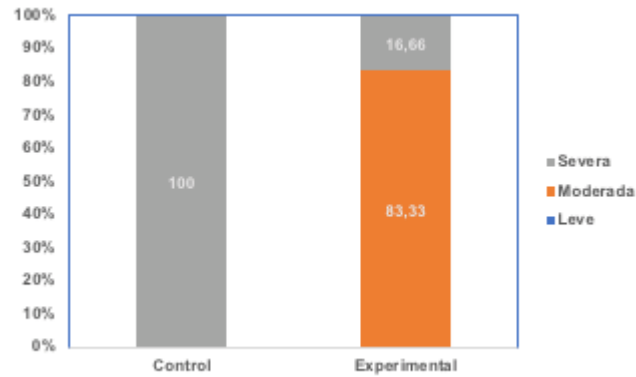


Figura 6. Distribución del grado de inflamación de los injertos.

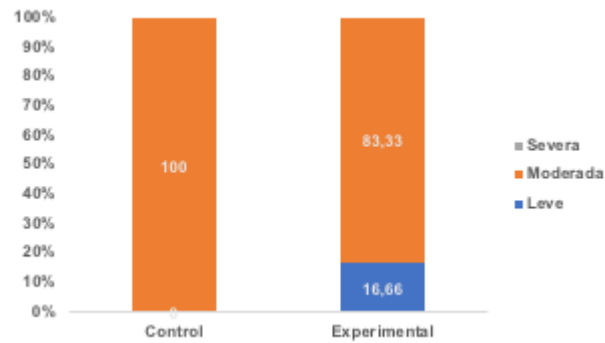


Figura 7. Distribución del grado de fibrosis en los injertos.

Tanto en el grupo control como en el experimental se apreció edema en la dermis

reticular y la hipodermis en el 100 % de las muestras (Figura 8).

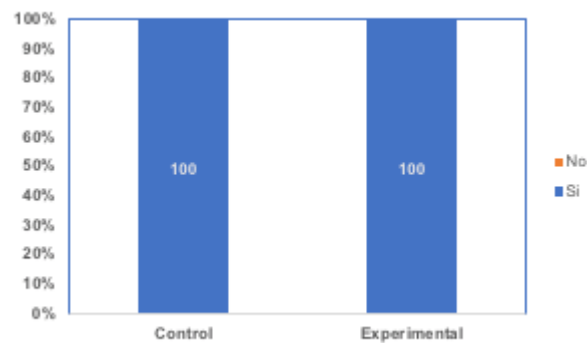


Figura 8. Distribución de la presencia de edema en los injertos.

Tomando en cuenta la presencia de hemorragia, se evidenció que en el grupo control hubo 2 muestras (100 %) con hemorragia severa con trombosis. En el grupo experimental, no hubo

evidencia de hemorragia en 66,66 % (n=4), hemorragia severa en 1 muestra (16,66 %) y hemorragia severa con trombosis en 1 muestra (16,66 %) (Figura 9).

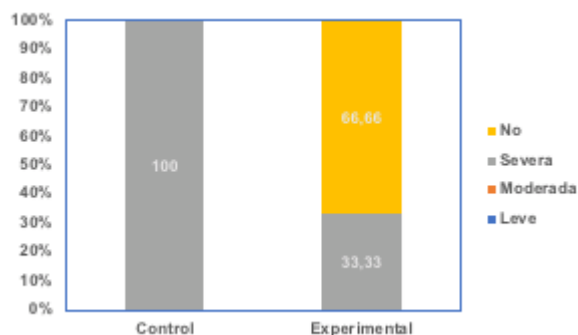


Figura 9. Distribución del grado de hemorragia en los injertos.

Con respecto al grado de angiogénesis, en el grupo control hubo 100 % (n=2) de angiogénesis leve. Por su parte, hubo un 100 % (n=6) de

angiogénesis acentuada en el grupo experimental (Figura 10).

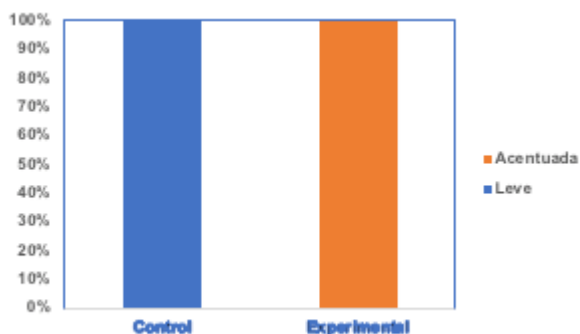


Figura 10. Distribución del grado de angiogénesis en los injertos.

En el 100 % de los casos, tanto en el grupo control (n=2) como en el grupo experimental (n=6) hubo necrosis grasa.

En relación con el tejido muscular subyacente, hubo 100 % (n=2) de necrosis leve en el grupo control. En el grupo experimental, hubo 50 % (n=3) de necrosis leve y 50 % (n=3) de necrosis moderada (Figura 11).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, a través del marcador CD31 se encontró inmunorreacción (IR) con 10 % de células endoteliales en proliferación (CEEP) en las 2 muestras del grupo control (100%). En el caso del grupo experimental, se observó inmunorreacción con un porcentaje de CEEP a partir de 50 % en la totalidad de las muestras (Figura 12). Por otro

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

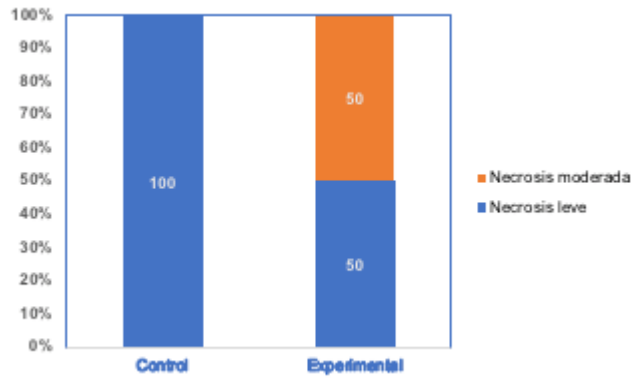


Figura 11. Distribución del grado de necrosis muscular en los injertos.

lado, según el marcador D2-40 (dopoplanina), en el grupo control hubo 50 % (n=1) sin proliferación linfática en la dermis profunda y 50 % (n=1) con proliferación linfática leve.

En el grupo experimental se observó 16,66 % (n=1) de proliferación linfática moderada en la dermis profunda y 83,33 % (n=5) de proliferación linfática acentuada (Figura 13).

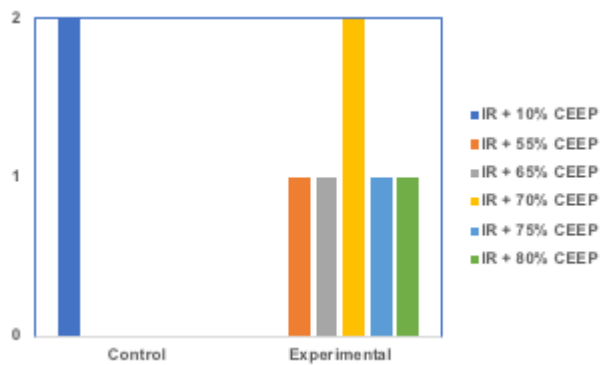


Figura 12. Distribución de frecuencia de la respuesta endotelial según el marcador CD31 en los injertos.

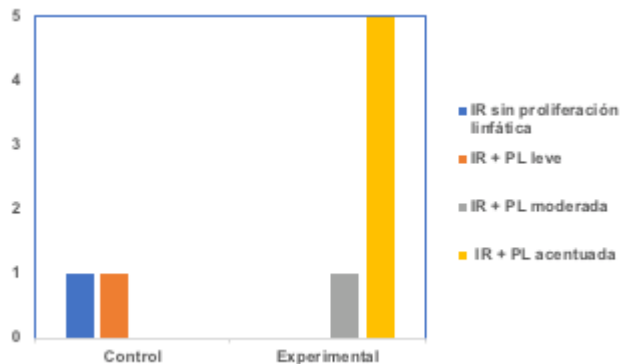


Figura 13. Distribución de frecuencia de la respuesta linfática según el marcador D2-40 en los injertos.

DISCUSIÓN

Los injertos cutáneos son una herramienta de gran importancia y de uso muy frecuente para el cirujano plástico, tanto en cirugía estética como reconstructiva. Una integración adecuada de los mismos garantiza buenos resultados tanto funcionales como estéticos.

En el presente estudio se evaluó el efecto de la administración subdérmica de la PTX, debido a que es el plano inmediatamente por debajo del injerto que podría permitir una difusión adecuada y cercana al mismo, buscando enfocar los efectos en el área infiltrada, disminuyendo los efectos sistémicos del medicamento, aun cuando los efectos secundarios de la PTX generalmente son leves y de baja incidencia. Por otro lado, se empleó la dosis máxima diaria permitida por peso de PTX, extrapolando dicha dosis al peso de los animales.

La evidencia indica que no existe hasta el presente estudios que evalúen el efecto de la pentoxifilina en la integración de los injertos cutáneos. En su mayoría, las investigaciones publicadas evalúan su efecto en la viabilidad de los colgajos cutáneos. Sin embargo, se encontraron dos estudios que evaluaron el efecto de la PTX en heridas por avulsión y en defectos cutáneos. En efecto, Oztuna y col. evaluaron la efectividad de la PTX sistémica en el tratamiento de heridas por avulsión. En este trabajo, reprodujeron una herida por avulsión en la parte media de la cola de la rata, cortando circularmente la misma y ejerciendo tracción sobre la parte distal de la cola reproduciendo un defecto por avulsión y, posteriormente, volvieron a suturar la piel de la cola en su posición original. Este tipo de modelos podría asemejar la colocación de injerto cutáneo de espesor total, tomando en cuenta que involucra un elemento traumático. Evidenciaron efectos positivos tanto clínica como histológicamente en relación con la evolución de la piel en los animales tratados con PTX, resultados que son comparables a nuestro estudio en el cual observamos una buena evolución clínica de los injertos y cambios histológicos positivos en los animales tratados con PTX subdérmica (8).

Adicionalmente, Karasoy y col. evaluaron el tiempo de cicatrización de un defecto cutáneo utilizando PTX sistémica, observando que en los

grupos tratados con pentoxifilina el tiempo de cicatrización fue significativamente menor que en los no tratados. Por otro lado, no encontraron diferencias en cuanto a las características histológicas del tejido de cicatrización. En cuanto al tiempo de cicatrización, estos resultados no son comparables con nuestros hallazgos ya que nuestro estudio no evaluó dicha variable sino el porcentaje de integración de los injertos. Sin embargo, sí encontramos diferencia en cuanto a los hallazgos histológicos ya que evidenciamos cambios positivos tanto histológicos como inmunohistoquímicos en el grupo de tratamiento (4).

En general se ha evaluado hasta el presente la utilización de la PTX para aumentar la supervivencia de los colgajos cutáneos. Así, Isken y col. evaluaron el efecto de la PTX sistémica en los colgajos cutáneos de ratas diabéticas y no diabéticas, demostrando que la media del área de supervivencia del colgajo fue mayor en los grupos tratados con PTX, sin embargo, en este estudio no evaluaron los cambios histológicos. Dichos resultados no se corresponden con los obtenidos en nuestro estudio ya que se evaluó el porcentaje de integración, que en el caso de los 2 grupos fue más del 90 % (5).

En relación con los parámetros considerados para el estudio, António y col. (6) evaluaron los cambios macroscópicos, histológicos e inmunohistoquímicos posterior a la administración de PTX y de hialuronidasa, solas o combinadas, intraperitoneal e intralesional para determinar la viabilidad de los colgajos aleatorizados. Desde el punto de vista macroscópico, evaluaron el área de necrosis a los 7 y 14 días posoperatorios y fue expresada en porcentaje del área necrótica. En cuanto a la histología, se calculó la densidad del volumen celular de la dermis superficial y profunda. En cuanto al análisis inmunohistoquímico, el anticuerpo CD68 fue utilizado para la tinción de los macrófagos, y fue evaluada la densidad de vasos sanguíneos. Referente a las características macroscópicas, evidenciaron un mayor porcentaje de área necrótica en los grupos control o sin tratamiento, en contraste con nuestros hallazgos en los cuales hubo integración de los injertos en más del 90 % en ambos grupos. Con respecto a los cambios histológicos, hubo menor densidad de volumen celular en los grupos tratados con PTX, así

como menor celularidad en la dermis profunda, en comparación con los grupos control. Dichos resultados no son comparables con nuestro estudio ya que las variables evaluadas fueron diferentes, tales como inflamación, edema, fibrosis, hemorragia, angiogénesis y necrosis muscular. En relación con el análisis inmunohistoquímico, los marcadores utilizados en dicho estudio fueron diferentes, tales como el CD68 y la densidad de los vasos sanguíneos, mientras que en nuestro estudio se evaluó el CD31 y D2-40 los cuales reflejan el porcentaje de células endoteliales en proliferación y de proliferación linfática, respectivamente, observando un mayor porcentaje en el grupo tratado con PTX subdérmica.

Por su parte, Da Costa y col. evaluaron los efectos del DMSO y de la PTX en la viabilidad de los colgajos cutáneos. Dividieron los colgajos en 3 segmentos y realizaron inyecciones subcutáneas de ambos medicamentos en cada transición de los segmentos. Evaluaron macroscópicamente el tejido viable y necrótico y, al final se envió el colgajo para estudio histológico en la evaluación de la epidermis, dermis e hipodermis se identificó infiltrado inflamatorio leucocitario, neovascularización y necrosis. Observaron que no hubo diferencia entre el porcentaje de necrosis entre los grupos, resultado comparable con el de nuestro estudio, ya que tampoco se encontró diferencia. Los estudios en los que se aplica la PTX han identificado grados de mejoría clínica y estabilización de los injertos, por ello se han aplicado en numerosos grupos de investigadores (7,8).

La PTX ha sido recientemente caracterizada como un agente inmunomodulador utilizado en el tratamiento de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico, tales como en la inflamación de los vasos sanguíneos, fundamentalmente en el lupus cutáneo en caninos y la enfermedad navicular en caballos. Presenta un efecto hepatoprotector, por lo que podría usarse para tratar la fibrosis hepática y la embolia en animales de compañía. Esto se adiciona a sus usos en el tratamiento de úlceras vasculares, donde se identifican beneficios en la cicatrización y la microcirculación (9).

Aunque la cicatrización de las heridas en pacientes con insuficiencia venosa crónica puede ser compleja, la PTX también puede ser

de gran efectividad, en adición a procedimientos de desbridamiento de varios tipos que pueden ayudar a mantener una herida limpia y acelerar la cicatrización, siendo efectivo el uso de apósitos de hidrogeles y otros productos sustitutos de la piel que pueden mejorar la tasa de cicatrización de heridas (10).

En el presente estudio la evidencia desde el punto de vista macroscópico, microscópico y de inmunohistoquímica indica principalmente efectos positivos para la integración de los injertos cutáneos de espesor total con la utilización de la PTX en el plano subdérmico durante la realización de los mismos. Observamos un porcentaje de integración similar tanto para los injertos del grupo control como del grupo experimental. Sin embargo, con respecto a los efectos microscópicos, sí observamos diferencias.

En relación con el grado de fibrosis y edema, los hallazgos fueron similares. Sin embargo, en cuanto al grado de inflamación, hubo inflamación severa en el grupo control, a diferencia del grupo experimental, en el cual el grado de inflamación fue predominantemente moderado, lo que representa un efecto beneficioso para los injertos. Con respecto a los cambios histológicos en el epitelio, en los injertos del grupo control hubo ulceración y necrosis del epitelio, mientras que en el grupo tratado con PTX se observó vacuolización de las células basales, sin llegar a la ulceración o necrosis. Además, se evidenció un grado de inflamación severa en el grupo control, en contraste con una mayor proporción de injertos con inflamación moderada en el grupo experimental. Por otro lado, en relación con la presencia de hemorragia, se observó ausencia de la misma en un mayor porcentaje de los injertos del grupo tratado con PTX, a diferencia de los del grupo control en los cuales hubo hemorragia severa. Con respecto a lo observado en relación con la necrosis muscular en el tejido subyacente, el grado moderado de necrosis pudiera ser explicado por la manipulación del lecho mediante la aguja durante las inyecciones de la pentoxifilina subdérmica, situación que no ocurrió en el grupo control.

Un hallazgo importante fue la presencia de angiogénesis acentuada en la totalidad de las muestras del grupo experimental, en contraste con la angiogénesis leve en el grupo control. En

vista de que la irrigación sanguínea del injerto cutáneo es el factor determinante para la buena integración del mismo, este hallazgo pudiera representar uno de los de mayor importancia de este estudio, ya que la formación de nuevos vasos sanguíneos en el lecho del injerto pudiera predecir una mejor integración de los injertos.

Desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, se utilizó el marcador CD31, un marcador de células endoteliales más sensible y específico, utilizado para identificar la invasión vascular de tumores y evaluar la angiogénesis. Se evidenció que en el grupo control, el porcentaje de células endoteliales en proliferación (CEEP) fue solo de 10 %, mientras que, en el grupo experimental, todas las muestras tuvieron al menos 55 % de CEEP, lo que nos indica que pudiera haber una mayor proliferación de vasos sanguíneos, hecho que garantizaría una mejor irrigación sanguínea de los injertos, dato que se corresponde con el mayor grado de angiogénesis encontrado en las muestras del grupo tratado con PTX. Por otro lado, el marcador D2-40 (*Monoclonal Mouse Anti-Human Podoplanin*), está indicado para su uso en inmunohistoquímica, este anticuerpo es un marcador de endotelio linfático podoplanina en tejidos normales y neoplásicos. Los resultados demostraron una proliferación linfática ausente y leve en las muestras del grupo control, a diferencia de los injertos del grupo experimental en los cuales hubo una proliferación linfática moderada y acentuada, fenómeno que pudiera influir en un mejor drenaje linfático, llevando a menor inflamación en la zona.

Sobre la base a los resultados obtenidos en el presente estudio, se destacan los efectos beneficiosos de la administración subdérmica de PTX para la integración de los injertos de espesor total, principalmente desde el punto de vista de la formación de nuevos vasos, tanto sanguíneos como linfáticos, lo que pudiera garantizar una mejor irrigación y un mejor drenaje linfático de la zona a injertar.

CONCLUSIÓN

Basándonos en el hecho de que los injertos cutáneos son procedimientos utilizados ampliamente en la cirugía plástica y reconstructiva,

y que la búsqueda constante de técnicas que permitan la optimización de dichos procedimientos va a permitir la obtención de resultados más favorables tanto desde el punto de vista estético como funcional, los hallazgos permiten concluir que la inyección subdérmica de pentoxifilina en el lecho de los injertos cutáneos de espesor total, mejora la integración de los mismos en modelos animales, principalmente desde el punto de vista microscópico.

Este trabajo se presenta como un estudio piloto que consideramos podría ser ampliado para superar las limitaciones del número de animales de experimentación utilizados tanto en la fase experimental como en el número de controles a fin de consolidar estos hallazgos. A partir de esto se podría recomendar la realización de estudios clínicos para evaluar su efecto en humanos siguiendo estrictamente los protocolos ya conocidos, tomando en cuenta que se trata de un medicamento seguro y ampliamente utilizado para el tratamiento de patologías vasculares. En este caso, planteamos su uso en un plano subdérmico, el cual no ha sido utilizado previamente, que pudiera concentrar sus efectos en el área tratada, además de minimizar los efectos secundarios de su uso sistémico, en una sola aplicación, buscando el mayor beneficio para los pacientes.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Thornton J. Skin grafts and skin substitutes. *Select Reading Plastic Surgery*. 2004;10(1):1-23.
2. Samlaska C, Winfield E. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-621.
3. Çakmak SK, Çakmak A, Gönül M, Kiliç A, Gül Ü.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN SUBDÉRMICA DE PENTOXIFILINA

- Pentoxifylline use in dermatology. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(6):422-432.
4. Karasoy A, Kuran I, Turan T, Hacikerim S, Bas L, Sungun A. The effect of pentoxifylline on the healing of full-thickness skin defects of diabetic and normal rats. *Eur J Plast Surg*. 2002;25:253-257.
 5. Isken T, Serdaroglu I, Ozgentas E. The effects of the pentoxifylline on survival of the skin flaps in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Plast Surg*. 2009;62(4):446-450.
 6. António NN, Monte Alto Costa A, Marques RG. Viability of randomized skin flaps, an experimental study in rats. *J Surg Res*. 2017;207:92-101.
 7. Pedretti SLDC, Rena CL, Castañon MCMN, Duque APDN, Pereira FH, Nunes TA. Effects of dimethylsulfoxide and pentoxifylline in the vitality of cutaneous flaps in rats. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(5):457-464.
 8. Oztuna V, Eskandari MM, Unal S, Colak M, Karabacak T. The effect of pentoxifylline in treatment of skin degloving injuries: An experimental study. *Injury*. 2006;37(7):638-641.
 9. Zagzoug AS, Khair MH, Kamel MA. The Pharmacological and Clinical Effects of Pentoxifylline on Pet Animals. *J Advanced Veterinary Res*. 2023;13(4):693-698.
 10. Westin GG, Maijub JG, Dalsing MC. Treatment modalities for the management of nonhealing wounds in patients with chronic venous insufficiency. *Venous Ulcers*. 2nd edition. 2023:283-296.

Clinical features of patients with cancer of the thoracic esophagus and results of their surgical treatment

Características clínicas de los pacientes con cáncer de esófago torácico y resultados de su tratamiento quirúrgico

Fariz Jamalov¹, Rauf Agayev², Idris Akhundov³, Tarana Jamalova⁴, Shahin Huseynov⁵,
*Lale Lyatifova⁶

SUMMARY

Esophageal cancer takes one of the first places in the structure of morbidity and mortality among malignant diseases. The development of anesthesiology and thoracic resuscitation provided the evolution of the surgical method. Resections of the esophagus with locally disseminated and complicated forms of cancer have become possible. But even today, the long-term results of surgical treatment don't satisfy clinicians. Often this is due to the dissemination of the tumor process in most patients at the time of treatment. For this purpose, an analysis of clinical material was carried out, including 89 patients with cancer of the thoracic part of the esophagus, who underwent reconstructive surgeries (extirpation of the thoracic part of esophagus with simultaneous retro

mediastinal plasty by stomach tube) in the surgical unit of Republican Clinical Hospital (RCH), n.a. academic M.A.Mir-Gasimov, Baku city, Azerbaijan. Interventions on the esophagus were performed either of two approaches – upper median laparotomy and left-sided cervicotomy (76 patients – 85.4 %) or from three with the addition of a right-sided lateral thoracotomy in the fifth intercostal space (13 patients – 14.6 %). There were no deaths due to surgical complications. The fundamental possibility and reasonableness of performing expanded radical interventions have been detected, considering the technical resectability of the tumor, which is especially important in working with a group of patients with “late” esophageal cancer criteria, such as the age of the patient, the size of the primary tumors, its local dissemination is not a contraindication to radical surgery.

Keywords: Cancer of the thoracic part of the esophagus, simultaneous radical operation, surgical treatment.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.7>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7872-3223>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0954-1439>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1913-5701>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4657-6657>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9784-3458>⁵
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-945X>⁶

Department of Surgical Diseases, Azerbaijan Medical University,
Baku, Azerbaijan

*Corresponding author: lal-n@yandex.ru

Recibido: 4 de mayo 2023
Aceptado: 22 de junio 2023

RESUMEN

El cáncer de esófago ocupa uno de los primeros lugares en la estructura de morbilidad y mortalidad entre las enfermedades malignas. El desarrollo de la anestesiología y la reanimación torácica proporcionaron la evolución del método quirúrgico. Se ha hecho posibles resecciones del esófago con formas de cáncer diseminadas localmente y complicadas. Pero incluso hoy en día, los resultados a largo plazo del tratamiento quirúrgico no satisfacen a los médicos. A menudo, esto se debe a la diseminación del proceso tumoral en la mayoría de los pacientes en

el momento del tratamiento. Para este propósito, se llevó a cabo un análisis de material clínico, incluidos 89 pacientes con cáncer de la parte torácica del esófago, que se sometieron a cirugías reconstructivas (extirpación de la parte torácica del esófago con plastia retromediastinal simultánea por sonda estomacal) en la unidad quirúrgica del Hospital Clínico Republicano (RCH), n. a. académico M. A. Mir-Gasimov, ciudad de Bakú, Azerbaijan. Las intervenciones en el esófago se realizaron mediante dos enfoques: laparotomía de la mediana superior y cervicotomía del lado izquierdo (76 pacientes, 85.4 %) o de tres, con la adición de una toracotomía lateral del lado derecho en el quinto espacio intercostal (13 pacientes, 14.6 %). No hubo muertes por complicaciones quirúrgicas. Se ha detectado la posibilidad fundamental y la razonabilidad de realizar intervenciones radicales expandidas, teniendo en cuenta la reseccabilidad técnica del tumor, que es especialmente importante para trabajar con un grupo de pacientes con criterios de cáncer de esófago «tardío», como la edad del paciente, el tamaño de los tumores primarios, su diseminación local no son una contraindicación para la cirugía radical.

Palabras clave: *Cáncer de la parte torácica del esófago, operación radical simultánea, tratamiento quirúrgico.*

INTRODUCTION

Esophageal cancer takes one of the first places in the structure of morbidity and mortality among malignant diseases (1-3).

A variety of approaches to treatment and a significant degree of risk of surgical interventions in patients with esophageal cancer, determine the increased interest in this important section of modern surgery. The main strategic goal of surgeons—oncologists is to increase survival and improve the quality of life of patients (4-6).

The development of anesthesiology and thoracic resuscitation provided the evolution of the surgical method. Resections of the esophagus with locally disseminated and complicated forms of cancer have become possible. The tasks of preventing lethal complications and improving the quality of life of patients are successfully solved (7-9). But even today, the long-term results of surgical treatment don't satisfy clinicians, five-year survival, according to many authors, doesn't exceed 4 %-25 % (10-12). Often this is

due to the dissemination of the tumor process in most patients at the time of treatment (3-4 stages in 65 %-75 % of patients) (13,14).

Based on the foregoing, the main goal of our study was to identify the possibilities of implementing expanded combined and associative radical operations in a group of patients with locally disseminated and complicated forms of esophageal cancer, their influence on immediate clinical results in this severe category of patients.

MATERIALS AND METHODS

Clinical studies were carried out considering the requirements of the regulation “on the legal and ethical principles of biomedical research in humans” with the approval of the Local Ethical Committee at Azerbaijan Medical University (Baku city) based on written voluntary consent. The work is based on the analysis of clinical material, which included 89 patients with cancer of the thoracic esophagus, who underwent reconstructive surgery in the surgical department of the Republican Clinical Hospital (RCH), n.a. academic M.A. Mir-Gasimov, in the period from between 2005 and 2017 years.

The age of the patients ranged from 42 to 70 years, on average 54.3 ± 0.8 years. 39.9 % of patients were over 60 years old. The male-to-female ratio was 2:1. The diagnosis of a malignant tumor was confirmed by histological examination in all patients at the stage of examination and preparation for reconstructive surgery.

The localization of the tumor (the level of malignant lesions) of the esophagus and stomach was determined before surgery, using routine diagnostic instrumental techniques, and later clarified by microscopic and histological examination of the surgical material. In most cases (63.0 %) the tumor of the esophagus was localized in the middle or lower thirds of its thoracic region (Figure 1). In 19 patients (21.3 %), the lesion extended to the distal 2/3.

The length or diameter of esophageal tumors was in the range of 1.0 to 12.0 cm. The average tumor size was 5.1 ± 0.2 cm. Primary lesions 5.0 cm and more in length were detected in 59.1 % of patients, i.e., more than half.

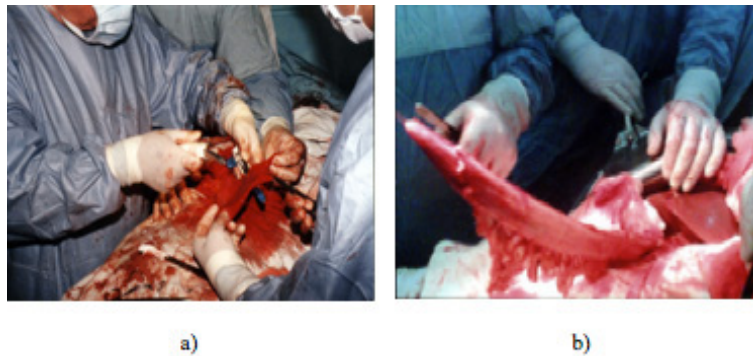


Figure 1. Cancer of the mid-thoracic esophagus: a) front view; b) side view.

Among the tumors of the esophagus traditionally dominated differentiated forms of squamous cell carcinoma in 64 (71.9 %) patients.

By depth of tumor invasion (pT), the patients were divided as follows: superficial cancer of the esophagus (pT1) was diagnosed only in 6 (6.7 %) patients. “Early” cancer, i.e., cancer which is located within the mucous membrane was detected only in 2 (2.2 %) patients. The remaining 98 % detected “late” esophageal cancer. About one-third of all tumors (32.6 %) went out of the organ and grew into the surrounding tissues.

According to postoperative histological examination out of 29 patients with tumor invasion into adjacent organs and structures (pT4), invasion of mediastinal pleura was detected in 21 (23.4 %) patients, lungs in 4 (4.5 %) patients, pericardium in 3 (3.4 %), diaphragm crura in 2 (2.2 %) patients, that in none of the cases was the reason for refusal from a radical operation. Tumor embolus in mediastinal fat tissues detected in 16 of them, which amounted to 18 % of the total number of patients.

This indicates that the operated patients in most cases had locally disseminated tumors, signifying the late stages of the oncological process.

The distribution of operated patients according to the stages of cancer of the esophagus and stomach was made in accordance with the current TNM – classifications of the International Anticancer Union (UICC) 1997 year which includes the criteria of local (T), regional (N), prevalence of the process and distant metastasis

(M). More than half of the operated patients (52.8 %) with a tumor of the esophagus had III and IV stages of the disease, the latter occurred in a quarter of them (27.0 %).

A significant proportion of patients in the group with IV-stage of esophageal cancer had celiac metastases, which were classified according to TNM classification as distant.

The common regional metastasis rate due to esophageal cancer has amounted – 44.7 %. At the time of admission to the hospital, only 11.9 % of patients had no complaints, in which tumors of the esophagus were detected accidentally, during endoscopic or X-Ray examination. The remaining 88.1 % of patients are hospitalized with expressed clinical symptoms, the appearance of which, as a rule, was the cause for the initial visit to the doctor.

Thus, the most frequent complaints – weight loss (60.6 %), pain while swallowing (51.8 %), and dysphagia (51.3 %) – are typical for the late stage of malignant disease of the esophagus. Unfortunately, dysphagia, which was presented in most patients with esophageal cancer, served as a late symptom or “an early symptom of the late stage” of a tumor lesion.

The duration of the anamnesis was taken as the period that passed from the moment of the appearance of the first complaints and deterioration of well-being up to admission to the hospital. The duration of anamnesis of the disease was in the range from 1 to 15 months, on average 4.2 ± 0.2 months. In the first three months

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CANCER OF THE THORACIC ESOPHAGUS

from the appearance of signs of the disease, 50 % of patients are hospitalized, that is only half of all patients.

Anamnesis with a duration of 6 months and more was noted in 28.5 % of patients, i.e., every fourth patient was admitted to the hospital six months after the complaints have appeared. The intervention performed due to cancer of the thoracic part of the esophagus was its subtotal (extirpation of thoracic part) resection with simultaneous retro mediastinal plasty by gastric tube.

The volume of esophageal resection due to cancer of its intrathoracic region was, as a rule, standard. In all cases, the thoracic part was removed completely, i.e., a subtotal resection of the esophagus was performed. Total esophagectomy is preferable for cancer of the upper thoracic part of the esophagus, based on considerations of oncological radicalism,

but there were no patients with such tumor localization in the studied groups.

Interventions on the esophagus were performed either of two accesses – upper median laparotomy and left-sided cervicotomy (so-called abdominocervical access), or out of three – with the addition to the previous right-sided lateral thoracotomy in the V intercostal space.

The gastric graft was formed according to the developed technique using special surgical instruments and stapler devices. The stomach has always been preferred as a plastic material. At the same time, after its mobilization, the isoperistaltic tube up to 40-45 cm in length and up to 3.5 cm in diameter was cut out from the greater curvature with blood supply from the right gastroepiploic artery. The graft formed in this way was passed through the bed of the removed esophagus in the posterior mediastinum to the neck, where a two-row anastomosis with the stump of its esophagus was applied “end-to-end” (Figure 2).

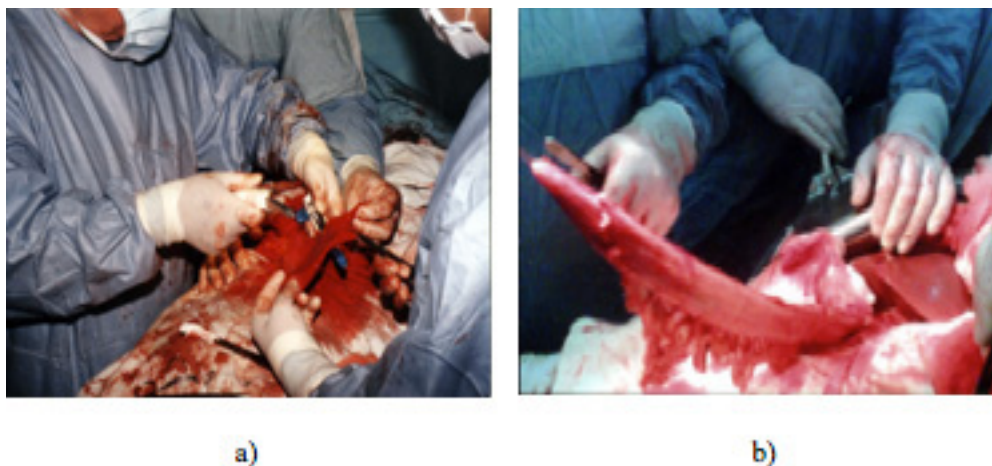


Figure. 2. Cancer of thoracic part of esophagus – stages of operation: a) separation of the stomach from the esophagus using a stapler device by “Johnson@Johnson” company to create a graft from the greater curvature of the stomach; b) view of the formed graft.

The processing of clinical data and obtained results was carried out using the methods of variation statistics and the calculation of the average quadratic deviation, average errors of the medium arithmetic ($M \pm m$), and relative magnitude ($P \pm p$). The assessment of the

reliability of the results of the study was carried out with the establishment of confidence limits with the probability of an unmistakable forecast (P), equal to 95.5 % and more, and corresponding confidence Student’s coefficient equals 2. The difference between two medium

or relative magnitudes was considered reliable if the probability of error (P) was less or equal to 0.05, and if $p > 0.05$ was considered unreliable.

RESULTS

More often it was possible to resect the esophagus from abdomino-cervical access (trans hiatal resections) – for 76 (85.4 %) patients. At the same time, the esophagus was mobilized trans hiatally, i.e. from the abdomen through the diaphragm. Access to the posterior mediastinum from the abdominal cavity was carried out using sagittal diaphragmotomy. With the help of special mediastinal hooks with illumination under vision control, the esophagus has been isolated in the mediastinum, if possible, in a block with mediastinal tissue and lymph nodes.

In 13 (14.6 %) patients, resection of the esophagus was performed out of three accesses (transthoracic resections), in 7 (7.9 %) of the patients, operations started with thoracotomy.

For the remaining 6 (6.7 %) patients during surgery required a transition to a thoracotomy after celiotomy. The necessity for additional access was more often due to difficulties in mobilizing the affected segment of the esophagus. An operation was considered as combined if, due to the main disease – cancer, was performed resection of adjacent organs and structures. The volume of combined resection was determined by the local prevalence of the tumor process-by invasion of neighboring organs and anatomical structures of the mediastinum abdominal cavity and retroperitoneal space, i.e. the transition of the tumor from the esophagus to the pericardium, mediastinal pleura, lungs, diaphragm and so on. Combined interventions also include cholecystectomy, performed within lymph dissection of the D2 volume. This category didn't include resections of the greater and lesser omentum, the peritoneum of the omental bursa of the abdominal and lower thoracic parts of the esophagus.

We also included resection of mediastinal pleura to combined interventions – 20 cases, of which in 4 it was excised on the left, in 22 – on the right side. In 11 patients the mediastinal pleura was removed from both sides. In 3 out

of 4 cases of lung resections, the right lung was resected, in one patient – both. All resections were marginal and were performed trans hiatally with the help of mechanical staplers.

The execution time of 60 % of all interventions was between 3 and 5 hours. The execution of 1/3 (36.8 %) of the operations in the control group didn't take more than 3 hours.

The volume of total blood loss during surgery, according to the anesthesiological protocols, ranged from 200 to 840 mL, on average – 534.8 ± 31.5 mL.

The cases of the greatest blood loss (about 1 000 mL) during the operation were not due to technical errors in the performance of standard techniques because of the bleeding from mediastinal vessels and diffuse bleeding of mediastinal tissues that occurred during trans hiatal blunt mobilization of the esophagus, as well as a large operating surface of the involved three anatomical zones (abdomen, mediastinum, neck). The given data of intraoperative blood loss on average about 500 mL, corresponds to the best world indicators fixed during such interventions. It should be noted that in the whole series of interventions, there wasn't a single case of death on the operating table.

Intraoperative bleeding has occurred in 7 patients at the stage of mobilization of the esophagus in the mediastinum. Their sources, as a rule, were bronchial arteries, small branches of the thoracic aorta, and the edges of the resected mediastinal pleura. In 2 patients, the trachea and main bronchi were injured. Superficial rupture of the stomach has occurred in one patient. The bleeding didn't require splenectomy and was stopped by coagulation. During the abdominal stage of extirpation of the esophagus, there were no cases of profuse bleeding, as well as damage to the main arterial trunks, the portal and splenic veins, pancreas. The number of discharges during all the time of the presence of drainages, hesitated in the interval 50-3 350 mL, on average 779.5 ± 39.8 mL. From the whole group, only 20.2 % of patients had more than 1 000 mL of serous-hemorrhagic discharge. No cases of severe and persistent lymphorrhea have been registered in patients. It is important to note that the applied technique of lymphdissection with gentle preparation, careful coagulation,

and ligation of transected small lymphatic and blood vessels reliably prevents postoperative lymph leakage.

We present the observation of a patient with a smooth period after extirpation of the thoracic part of the esophagus from 3 accesses:

The 54-year-old patient, hospital file No. 167, was admitted on January 7, 2015 to the I surgical unit of Republican Clinical Hospital (Baku city) with complaints of retrosternal pain, the difficulties in passing liquid food through the esophagus. The patient had considered himself sick for about 6 months when he first felt difficulty in passing food. The patient didn't go to the doctor. He associated this phenomenon with the cold. Over time, the dysphagia began to grow, and for the last two months, the patient could eat only liquid food. Recently he has lost – 12 kg. The patient was treated in the outpatient department (OPD) – without any effect. Admitted to the clinic for examination and treatment. On X-Ray examination, there is an uneven stenosis of the mid-thoracic part of the esophagus at the level of Th₆ on 1/3 of its initial lumen, 6 cm in length. The contours of the narrowed area are uneven. There is a slight suprastenotic dilatation of the esophagus. Starting from the Th₈ level, the contrast mass freely passes through the esophagus and enters the stomach. The stomach gas vesicle is preserved at the endoscopic examination: after 26 cm from upper jaw incisors, a concentric narrowing of the esophagus is determined. The mucous membrane in the area of stenosis is infiltrated. The endoscope didn't pass through the narrowed area. Taken biopsy. Histological examination of biopsy material revealed epidermoid cancer. Ultrasound examination didn't reveal pathological changes in the liver and free fluid in the abdominal cavity. The patient is prepared for surgical treatment. January 9, 2015 was performed surgery: extirpation of the esophagus with simultaneous plasty by isoperistaltic gastric tube. Atypical resection of the upper lobe of the right lung. A right-sided thoracotomy in the V intercostal space was performed. Unpaired vein ligated. During the revision it was detected that there is a tuberous tumor, starting from the aortic arch, 7-8 cm in length. Enlarged regional lymph nodes are noted. The esophagus together with surrounding

fatty tissue and the thoracic lymphatic duct was mobilized. Lymphadenectomy was performed in the mediastinum.

At the same time, bifurcated peribronchial, paratracheal, and paraaortic lymph nodes, as well as lymph nodes were removed in the aortic window area. Resection of the thoracic part of the esophagus with the tumor was performed. The proximal and distal ends are sutured by a thick thread for the subsequent conducting of a graft to the neck. In the upper lobe of the right lung, a cyst with a diameter of 8×5 cm, which was resected by a stapler device was detected. The pleural cavity was drained through a separate puncture after it was sutured tightly. Upper median laparotomy was performed. During revision, enlarged lymph nodes were detected in the region of the lesser curvature of the stomach. A sagittal diaphragmotomy was performed. The stomach was mobilized along the greater and lesser curvatures with the performance of expanded lymphadenectomy in volume D2. A graft which is 34 cm in length, was cut off from the greater curvature of the stomach, using a linear stapler. Parallel to the left sternocleidomastoid muscle, the esophagus was isolated out of cervical access, after that, the graft was passed through the posterior mediastinum and was conducted to the neck. “End to end” anastomosis was performed with two-row sutures, by vicryl thread – 4/0. The area of the anastomosis was drained by two drainages and the neck wound was tightly sutured. Drainage was additionally introduced into the pleural cavity, through the abdomen, abdominal cavity was drained in the area of the spleen through a separate puncture and sutured tightly.

The postoperative period has passed without any complications. Blood transfusions and blood substitutes, protein preparations, vitamin therapy, etc. were carried out. At the control X-Ray examination with water-soluble contrast, on the fifth day, there were no signs of anastomosis and graft failure (Figure 3).

In satisfactory condition, the patient was discharged after 12 days for outpatient treatment and observation. At the control X-ray and computed tomography examinations – 6 months after the surgery, pathological changes and signs of metastasis were not detected.

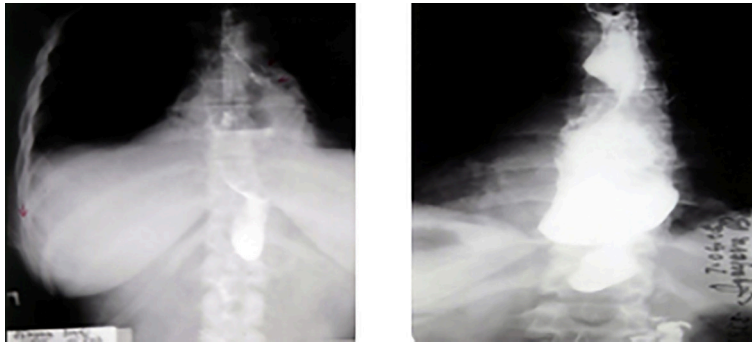


Figure 3. The condition after extirpation of the esophagus with simultaneous retromediastinal plasty by gastric tube due to cancer of the thoracic part of the esophagus.

Despite the large volume of surgical intervention (extirpation of the esophagus with plastic surgery and atypical resection of the upper lobe of the right lung), the postoperative period has passed smoothly.

We present the observation of a patient with a complicated postoperative period. The 55-year old patient, hospital file No. 568 was admitted on January 23, 2017 to the I surgical unit of Republican Clinical Hospital (Baku city) with complaints of general weakness, retrosternal pain, the difficulties in passing rough food through the esophagus. The patient had considered himself sick for about 3 months and was treated in the outpatient department (OPD). The food was exclusively in liquid form. The patient was admitted to the hospital for further examination and treatment. On X-Ray examination, there is uneven stenosis of the midthoracic part of the esophagus at level Th_8 , 6 cm in length. Below the Th_{10} level – the esophagus is passable, the folds of the mucous membrane of the esophageal-gastric junction are not changed, and the gas vesicle of the stomach is preserved. The evacuation of barium from the stomach is normal. The heart is expanded to the left, the waist is preserved. During the endoscopic examination, in the middle third of the esophagus, there is a stenosis of its lumen due to thickening and infiltration of the mucous membrane. Computed tomography of the chest reveals a thickening of the wall in the middle third of the esophagus.

Analysis of the clinical picture and results of X-Ray examination, including CT, made it

possible to determine the diagnosis of cancer of the thoracic esophagus.

The patient is prepared for surgical treatment. To carry out antibiotic-prophylaxis intravenously was introduced amoxiclav – 1 000 mg during induction narcosis.

January 26, 2017 was performed surgery: extirpation of the esophagus with simultaneous plasty by isoperistaltic gastric tube out of three accesses. A right-sided thoracotomy in V intercostal space was performed and an unpaired vein was ligated. During the revision it was detected, that there is a tuberous tumor, starting from the aortic arch, 7-8 cm in length. Enlarged regional, probably metastatic, lymph nodes are noted. The esophagus was mobilized together with the thoracic lymphatic duct. Lymphadenectomy was performed along its all length, and paratracheal lymph nodes were also removed. The esophagus together with the tumor, was resected and removed. Its distal and proximal ends are connected by a thick thread. The pleural cavity was drained through a separate puncture, after was sutured tightly.

Upper median laparotomy was performed. During revision enlarged lymph nodes were detected in the region of the lesser curvature of the stomach. The stomach was mobilized along the greater and lesser curvatures with the performance of expanded lymphadenectomy in volume D_2 . A graft, 34 cm in length, was cut off from the greater curvature of the stomach, using a linear stapler. Parallel to the left sternocleidomastoid muscle,

the esophagus was isolated out of cervical access and additionally resected, after that, the graft was passed through the mediastinum and was conducted to the neck. "End-to-end" anastomosis was performed with two-row sutures. The area of anastomosis was drained by two drainages and the wound was tightly sutured. Drainage was additionally introduced into the pleural cavity, through the abdomen.

The abdominal cavity was drained in the area of the spleen through a separate puncture and sutured tightly. In the early postoperative period was noted moderate heart failure: tachycardia, and a decrease of blood pressure to 90/60 mm. Hg, dyspnea, a decrease of diuresis. Intensive cardiotropic therapy gave a tangible effect: the pulse slowed down, and blood pressure increased to 110-120/70 mm. Hg, dyspnea decreased, and diuresis increased to 1 500 mL per day. 150 mL of serous-hemorrhagic fluid was released from the drainages of the abdominal cavity, and 200 mL from the pleural cavity.

January 30, 2017 because breathing on both sides was weakened, a chest X-Ray was performed. Fluid was detected in both pleural cavities. With thoracocentesis – 500 mL serous-hemorrhagic fluid was obtained.

February 03, 2017, a yellowish liquid began to leak from the area of the stitches on the neck. Partial failure of the sutures of the cervical anastomosis was suspected.

In this regard, antibiotic therapy and intensive infusion therapy were prescribed, including a transfusion of packed red blood cells, and plasma, as well as complete parenteral nutrition. March 13, 2017 the nasogastric tube was removed. X-Ray examination with water-soluble contrast didn't reveal anastomosis insufficiency on the neck. Mouth feeding started.

In march 19, 2017, the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

After 3 months, the patient began to complain of a feeling of obstruction during swallowing in the neck area. X-Ray examination revealed a stricture of the cervical anastomosis. Within 2 months anastomosis bougieurage was performed in the outpatient clinic. At the control X-Ray examination, possibility of the cervical anastomosis was satisfactory.

During the analysis of this hospital's file, it should be noted that the patient had signs of heart failure even before the reconstructive operation, which was confirmed by increased heart size. Intensive therapy, including dopamine, Lasix, and correction of water and electrolyte disorders, allowed me to cope with arisen complications. Later, partial insufficiency of the cervical anastomosis sutures was developed, which was limited and was stopped rapidly.

The subsequent narrowing of the anastomosis at the neck may have been related to its previous failure.

Due to intraoperative complications, thoracotomy was required only in two cases, for suturing defects in the membranous part of the trachea and main bronchus, formed during the mobilization of a tumor, tightly soldered to them (favorable outcome).

It's important to note that in all groups of 89 operated patients, there was one fatal outcome, not due to purulent-septic complications. It's about a 73 year -old female patient with esophageal cancer. She underwent extirpation of the esophagus by cervical-abdominal access with plasty by graft cut off from the stomach.

The early postoperative period in a patient was complicated by an extensive insult. The wounds healed without complications and the patient was fed through a nasogastric tube. Despite the intensive treatment, it wasn't possible to cope with the complication and the patient died 3 weeks after surgery.

DISCUSSION

The presented results of operations prove the fundamental possibility and validity of expanded radical interventions, if technical resectability of the tumor is possible, which is especially important in working with patients with "late" cancer of the esophagus and stomach. Criteria, such as the age of the patient, and the size of the primary tumor, were not a contraindication to radical surgery which is confirmed by the studies of other authors (15).

Summarizing the above, we note that the perfection of surgical intervention for cancer of

the esophagus consists of the anatomically and physiologically adjusted volume of resection, corresponding to the principles of oncological radicalism. Modern technical training of surgeons – oncologists, and the level of anesthesiological and resuscitation services allow safe to perform expanded combined and associative operations. The tactics of simultaneous application of the most radical operations correspond to the modern principles of an aggressive surgical strategy in oncology (16).

The cases of the greatest blood loss (about 1000 mL) during the operation were not due to technical errors in the performance of standard techniques, but they occurred due to bleeding from mediastinal vessels and diffuse bleeding of mediastinal tissues that occurred during trans hiatal blunt mobilization of the esophagus, as well as a large operating surface of the involved anatomical zones (abdomen, mediastinum, neck). Intraoperative blood loss data, on average about 500 mL, corresponds to the best world indicators, fixed during similar interventions (17). Due to intraoperative complications, thoracotomy was required only in 2 cases – for suturing of defects in the membranous part of the trachea and main bronchus, formed during the mobilization of a tumor tightly soldered to them (favorable outcome).

It's important to note that among the 89 patients, who underwent esophagoplasty, there were no cases of graft necrosis and insufficiency of its longitudinal suture, which indicates, first of all, the developed methodology for the selection of operational material and the technique for implementation all its stages (18). Thus, based on the accumulated operational experience and obtained results, it can be concluded that with the accurate and methodical implementation of all technically developed stages of reconstructive operations on the esophagus, the operation time, the volume of the blood loss, and the frequency of intraoperative complications don't increase.

The risk of damage to large vessels or other structures during extirpation of the esophagus is low, that's consistent with the data of other researchers (11).

CONCLUSIONS

The presented results of operations prove the fundamental possibility and reasonableness of extended radical interventions, considering the technical resectability of the tumor which is especially important in working with a group of patients with "late" esophageal cancer. Criteria, such as the age of the patient, the size of the primary tumors, and their local dissemination are not a contraindication to radical operation.

Perfection of surgical intervention for cancer of the esophagus consists of the anatomically and physiologically adjusted volume of resection, corresponding to the principles of oncological radicalism. Modern technical training of surgeon–oncologists, the level of anesthesiology, and resuscitation services allow safe to perform expanded combined and associative operations. The tactics of simultaneous application of the most radical operations correspond to the modern principles of an aggressive surgical strategy in oncology.

REFERENCES

1. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A review of epidemiology, pathogenesis, staging workup, and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(5):112-120.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):16-27.
3. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-5606.
4. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol.* 2014;6(5):112-120.
5. Svetanoff WJ, McGahan R, Singhal S, Bertellotti C, Mittal SK. Quality of life after esophageal resection. *Patient Relat Outcome Meas.* 2018;9:137-146.
6. Xia X, Liu Z, Qin Q, Di X, Zhang Z, Sun X, et al. Long-term survival in nonsurgical esophageal cancer patients who received consolidation chemotherapy compared with patients who received concurrent chemoradiotherapy alone: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021;10:604657.

CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CANCER OF THE THORACIC ESOPHAGUS

7. Cuellar SL, Carter BW, Macapinlac HA, Ajani JA, Komaki R, Welsh JW, et al. Clinical staging of patients with early esophageal adenocarcinoma: Does PDG-PET/CT have a role? *J Thorac Oncol.* 2014;9(8):1202-1206.
8. Lv L, Hu W, Ren Y, Wei X. Minimally invasive esophagectomy versus open esophagectomy for esophageal cancer: A meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:6751-6762.
9. Ma GW, Situ DR, Ma QL, Long H, Zhang LJ, Lin P, et al. Three-field vs two-field lymph node dissection for esophageal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):18022-1830.
10. Van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, Rosman C. McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: Systematic review and metaanalysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(Suppl 8):S826-833.
11. Yoshida N, Watanabe M, Baba Y, Iwagami S, Ishimoto T, Iwatsuki M, et al. Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today.* 2014;44(3):526-532.
12. Zhou C, Ma G, Li X, Li J, Yan Y, Liu P, et al. Is minimally invasive esophagectomy effective for preventing anastomotic leakages after esophagectomy for cancer? A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015;13:269.
13. Yacoub AT, Frants R, Bank L, Sidhu JS, Nicholson P. Unusual presentation of esophageal cancer: A case report and review of literature. *J Med Cases.* 2016;7(2):60-65.
14. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, et al. Esophageal cancer: An updated surveillance epidemiology and end results database analysis. *World J Oncol.* 2020;11(2):55-64.
15. Ding W, Yang M, Jiang W, Ge X, Sun X, Zhou B, et al. Postoperative radiotherapy for the young-old patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A 2-center experience. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(17):e19453.
16. Schröder W, Gisbertz SS, Voeten DM, Gutschow CA, Fuchs HF, van Berge Henegouwen MI. Surgical therapy of esophageal adenocarcinoma - current standards and future perspectives. *Cancers.* 2021;13(22):5834.
17. Solon JG, Egan C, McNamara DA. Safe surgery: How accurate are we at predicting intra-operative blood loss? *J Eval Clin Pract.* 2013;19(1):100-105.
18. Londono R, Badylak SF. Regenerative medicine strategies for esophageal repair. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015;21(4):393-410.

Eficacia de la citología, colposcopia y microcolpohisteroscopia en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cuello uterino

Efficacy of cytology, colposcopy and microcolpohysterocopy in the diagnosis of intraepithelial lesions of the uterine cervix

Claudia Leal Díaz¹, José Carmona García², Franco J. Calderaro Di Ruggiero³, José V. Franco Soto⁴

RESUMEN

Introducción: La identificación temprana de lesiones preinvasoras de cuello uterino es fundamental y se realiza a través de procedimientos no invasivos.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la citología, colposcopia y microcolpohisteroscopia en el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cuello uterino. **Método:** Se realizó una investigación de carácter descriptivo observacional y transversal. Con población de 185 pacientes, mediante la elección de criterios de inclusión y de exclusión, se realizó selección intencional de la muestra que estuvo representada por 17 pacientes, los procedimientos se realizaron en cuatro fases en orden de citología,

colposcopia, microcolpohisteroscopia para observar las características de las células in vivo y biopsia.

Resultados: La edad más frecuente encontrada fue entre 30 y 39 años en un 41,2 %; de procedencia urbana en un 88,2 %, amas de casa 47,1 %; el 35,3 % se había realizado la última citología hacía un año; la eficacia de la citología representó una sensibilidad del 44,4 %, con una especificidad del 100 %, con Prueba exacta de Fisher $P > 0,082$; la colposcopia presentó una sensibilidad del 100 %, con especificidad del 37,5 %, con Prueba exacta de Fisher $P > 0,082$. La Microcolpohisteroscopia presentó una sensibilidad del 100 % y especificidad del 100 %, con significancia estadística $p < 0,0001$. **Conclusión:** Los resultados demuestran la eficacia de los cuatro métodos que podemos utilizar para el diagnóstico de lesiones preinvasoras de cuello uterino, manteniéndose el gold estándar.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.8>

ORCID: 0009-0003-1969-3660¹

ORCID: 0009-0006-2201-6654²

ORCID: 0000-0002-7101-8481³

ORCID: 0000-0001-6184-4002⁴

Postgrado de Obstetricia y Ginecología (Universidad de los Andes), Servicio de Ginecología (SG), del Hospital Central de San Cristóbal (HCSC), de la Corporación de Salud del Estado Táchira (CSET), del Ministerio Popular para la Salud (MPPS). San Cristóbal, Táchira. Venezuela.

¹Ginecólogo Obstetra. Fellow en Microcolpohisteroscopia y Endocervicoscopia. Residente del Postgrado de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS.

²Ginecólogo Obstetra. Profesor de la Cátedra de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Los Andes.

Recibido: 24 de julio 2023

Aceptado: 3 de agosto 2023

³Doctor en Ciencias de la Salud. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41. Academia Nacional de Medicina. Cirujano General–Oncólogo. Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio, Director y Profesor de los Postgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

⁴Infectólogo Pediatra. Profesor de la Universidad de Los Andes. Investigador Clínico Oncti.

Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, “Servicio Oncológico Hospitalario” – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Lairet, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Teléfono: 0414-2620056.

E-mail: francocalderarod@hotmail.com.

Palabras clave: *Células, microcolpohisteroscopia, NIC, coilocitos.*

SUMMARY

Introduction: *Early identification of preinvasive lesions of the cervix is essential and is performed through non-invasive procedures. Objective:* *To evaluate the efficacy of cytology, colposcopy, and microcolpohysteroscopy in the diagnosis of intraepithelial lesions of the uterine cervix. Method:* *Descriptive, observational, and transversal research was carried out. With a population of 185 patients, through the choice of inclusion and exclusion criteria, the sample was selected intentionally and was represented by 17 patients. The procedures were performed in four phases in order of cytology, colposcopy, microcolpohysteroscopy to observe the characteristics of the cells in vivo, and biopsy. Results:* *The most frequent age found was between 30 and 39 years in 41.2 %; 88.2 % were of urban origin, 47.1 % were housewives; 35.3 % had had their last cytology performed one year ago; the efficacy of cytology represented a sensitivity of 44.4 %, with a specificity of 100 %, with Fisher's exact test $P > 0.082$; colposcopy presented a sensitivity of 100 %, with a specificity of 37.5 %, with Fisher's exact test $P > 0.082$. Microcolpohysteroscopy presented a sensitivity of 100 % and specificity of 100 %, with statistical significance $P < 0.0001$. Conclusion:* *The results demonstrate the efficacy of the four methods that can be used for the diagnosis of pre-invasive lesions of the cervix, maintaining the gold standard.*

Keywords: *Cells, microcolpohysteroscopy, NIC, coilocytes.*

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias intraepiteliales son precursoras del cáncer de cuello uterino, y según la Organización mundial de la salud (OMS), representa el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos y 342 000 muertes en 2020 (1), lo que se traduce en una muerte cada 2 minutos (2). La tasa de mortalidad es 3 veces más altas en América latina y el Caribe que en Norteamérica. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), casi 36 000 fallecieron por esta enfermedad en la región de las Américas, y de mantenerse las tendencias actuales, el número de muertes

aumentará en un 45 % en el 2030 (3). En Venezuela, se estima que durante el 2019 se produjeron 1 885 decesos y 4 775 nuevos casos, siendo la tasa de incidencia anual de 23,82 y de mortalidad de 10,45 (2).

Los factores de riesgo epidemiológicos como la edad, multiparidad, obesidad, promiscuidad y el hábito tabáquico aumentan el número de casos. Por cada nuevo caso de cáncer invasor detectado por citología, hay casi 50 frotis cervicales etiquetados como lesiones intraepiteliales (4-9).

La neoplasia surge generalmente en la zona de unión escamo-columnar del epitelio cervical (6). El diagnóstico temprano de las lesiones intraepiteliales representa un desafío importante para el clínico, que ha buscado evolucionar en métodos que permitan mayor precisión. Se conocen distintos métodos diagnósticos de patologías de cuello uterino entre los que tenemos: la citología, la cual brinda “sensibilidad desde el 50 % al 98 %, con falsos positivos del 2 % al 5 %” (10), falsos negativos del 15 % al 30 %, que obligan a buscar otros métodos complementarios como la colposcopia, donde se visualiza el cuello uterino con un aumento de lente de aproximadamente 25x; sin embargo, durante la exploración de las pacientes en etapa de menopausia, la colposcopia no permite visualizar el canal endocervical, lo que impide el diagnóstico de patologías a nivel de la zona de transformación oculta.

El microcolpohisteroscopia (MCH) surge de la modificación y mejoras del colposcopio, y realiza ampliación de imagen de las células hasta 150x. Se observa en vivo las características de las células del cuello uterino, lo que permite realizar toma de biopsia dirigida durante el procedimiento, conservando el epitelio sano (11).

Encontrar métodos diagnósticos eficaces tiene impacto a nivel de la salud pública del país, donde el incremento de diagnósticos tardíos de lesiones intraepiteliales o de cáncer de cuello uterino, disminuyen la sobre vida de la mujer en edad fértil, representando en Venezuela una incidencia del 25,54 %, con defunciones en mujeres en edades comprendidas entre 25 y 60 años.

Objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia de la citología, colposcopia y microcolpohisteroscopia, en el diagnóstico

de lesiones intraepiteliales de cuello uterino, en pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología (SG), del Hospital Central de San Cristóbal (HCSC), de enero a julio 2022.

Para ello se procedió a 1) Identificar las características epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de lesiones preinvasoras de cuello uterino que acudieron al (SG), (HCSC); 2) Establecer la prevalencia de lesiones intraepiteliales diagnosticadas por citología, colposcopia y microcolpohisteroscopia, en pacientes que acudieron al (SG), (HCSC); y 3) Determinar la prevalencia de lesiones intraepiteliales diagnosticadas por biopsia en pacientes que acudieron al (SG) (HCSC).

Antecedentes

En un estudio realizado por González (Nicaragua, 2019), de tipo descriptivo, correlacional, retrospectivo titulado “Concordancia diagnóstica entre hallazgos citológicos y colposcópicos en el hospital Fernando Vélez Paiz”, concluyó en las características sociodemográficas que, la edad predominante de las mujeres fue de 30 a 39 años (41 %), a su vez la procedencia urbana fue en mayor número con un 70,6 % de los casos estudiados, la ocupación de amas de casa en un 89 %. En los hallazgos citológicos reportados, el 74,8 % presentaban inflamación. En los diagnósticos citológicos el 83,4 % eran negativas para células malignas, y las LIEBG con un 9,2 %. En los hallazgos colposcópicos el 75 % con LIEBG y 11,7 % LIEAG. En los hallazgos encontrados en las biopsias tomadas se encontró cervicitis crónica en un 37,4 %, VPH asociado a metaplasia escamosa en un 25,2 %, NIC I asociado a condiloma plano 6,7 % (12).

Zamora y col. (2019), desarrollaron una investigación de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo con revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 5 años, y de otros originales, teniendo en cuenta su nivel de evidencia médica I-II. Se utilizaron los buscadores de las bibliotecas: Cochrane, Dynamed, Evidence-Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, PubMed Central y artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia, donde encontraron que en

Europa, existe una concordancia insignificante entre citología y colposcopia ($k=0,16$; ic 95 % 0,09-0,22), una concordancia moderada entre colposcopia y biopsia ($k=0,57$; ic 95 % 0,47-0,68), y una concordancia insignificante entre citología y biopsia ($k=0,21$; ic 95 % 0,08-0,34). En América Latina se observó la citología entre 80 % y 56,6 %, la colposcopia mostró sensibilidad 72,7 % y especificidad 71,4 %. Por lo que concluyeron que la colposcopia mostró mayor correlación diagnóstica que la citología cervical en lesiones preinvasoras de cérvix. La relación colpo-histológica mostró un 87,5 % de coincidencias en las LIEBG y en las LIEAG un 71,4 % (13).

Meléndez (Guatemala, 2018), mediante la revisión sistemática de 434 casos atendidos en la unidad de colposcopia, a través de un estudio de tipo analítico retrospectivo, describe que la citología presentó una sensibilidad (S) del 66,9 %, especificidad (E) del 47,8 %, Valor Predictivo Positivo (VPP) del 68,9 % y Valor Predictivo Negativo (VPN) del 45,5 %; la biopsia presentó una (S) del 80,4 %, (E) del 62,9 %, VPP del 78,9 % y un VPN del 64,9 %; la colposcopia contó con una (S) del 55,6 %, (E) del 70,4 %, VPP del 76,5 % y VPN del 47,9 % (14).

Sharma y col. describen que la MCH permite la visualización en vivo del epitelio cervical y es un procedimiento útil en el diagnóstico de pacientes con Papanicolaou anormal. Realizaron un estudio donde se comparó la colposcopia estándar con MCH en 45 pacientes con lesiones intraepiteliales reportadas por citología. Al comparar con el diagnóstico histopatológico final, la colposcopia tuvo una precisión del 95,6 % en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1). La MCH tuvo una precisión diagnóstica del 84,4 % en la predicción de cambios tipo NIC. Además, el estudio de MCH pudo evaluar la unión escamocolumnar endocervical en todos los casos de colposcopia inadecuada (15).

Montevecchii y col., en Francia, realizaron un estudio en 109 pacientes, y observó la correlación de la MCH con citologías confirmadas con infección por VPH, en donde solo el 67 % de los estudios citológicos fueron positivos (11).

A nivel nacional, Lozada publicó en el año 2017 un estudio titulado “Concordancia citológica, colposcópica e histopatológica

de lesiones pre malignas del cérvix uterino”, realizado en el Hospital Belén de Trujillo, donde describe que encontró que el 76,6 % de las lesiones diagnosticadas en pacientes con rango de edad entre 20 y 39 años, el 32,8 % tenían 3 compañeros sexuales; 79,7 % con una sexarquia de 15 a 19 años y 68,8 % eran multíparas. Al evaluar grado de concordancia entre la citología y la colposcopia, obtuvo un índice de kappa de 0,058, siendo ésta insignificante. El grado de concordancia entre la citología e histopatología, obtuvo un índice de kappa de 0,117, lo que significa una concordancia insignificante entre los métodos diagnósticos. Finalmente, la concordancia entre colposcopia e histopatología arrojó un índice de kappa de 0,054, lo cual indica una concordancia también insignificante (16).

Osorio y col., realizaron un estudio transversal, descriptivo. La población estuvo conformada por 834 mujeres mayores de 14 años con diagnóstico de cáncer de cérvix, atendidas en una institución que se dedica a realizar confirmación diagnóstica de mujeres con citologías alteradas. La mediana de edad fue 51 años (rango 42-60) (17).

En el ámbito regional, Ramírez Y, realizó un estudio observacional, retrospectivo, trasversal y descriptivo con 113 pacientes, donde los resultados mostraron que la edad promedio de las pacientes que presentaron lesión intraepitelial fue de 33,2 años con desviación típica de 11,9 años; la citología registró para el diagnóstico de lesión intraepitelial de cuello uterino una (S) del 22 % y (E) 20 % (18).

Roa (Táchira 2018), desarrolló una investigación, cuyo título es, “Factores de riesgo del cáncer cervicouterino del Hospital Central, IVSS y Hospital Oncológico de San Cristóbal, Estado Táchira (período: 2015- 2018)”. Es una investigación de tipo observacional y retrospectiva. La muestra estuvo constituida por 167 pacientes con edad media de $51 \pm 13,53$ (rango 22 a 84) años, con peso promedio de $62 \pm 10,8$ kg, talla $1,61 \pm 0,07$ mts, e IMC de $23,83 \pm 4,32$ kg /m². Un 66,5 % de las pacientes eran sanas y un 29,3 % padecían de hipertensión arterial. Un 46,7 % utilizaban anticonceptivos orales, un 12 % padecían de alguna enfermedad de transmisión sexual, y un 44,3 % realizó control citológico anual (19).

Histología

El Cuello uterino está conformado por el Exocervix y Endocervix, con un orificio puntiforme que marca la entrada al canal endocervical. El canal endocervical es un conducto que comunica la vagina con la cavidad uterina y mide 2 a 3 cm (10). Histológicamente el **Ectocervix** era descrito con 5 capas o zonas según Diercks:

Zona 1: Capa germinal, Zona 2: Parabasal, Zona 3: Capa intermedia, Zona 4: Zona de cornificación o estrato granuloso y Zona 5. Estrato córneo, en la actualidad se acepta capa basal, capa parabasal, capa intermedia y capa superficial.

Endocervix: Compuesta por una sola hilera de células cilíndricas altas.

Zona de transformación

El límite entre el epitelio escamoso y el epitelio cilíndrico puede ser brusco, es decir, terminar abruptamente el epitelio plano estratificado y a continuación iniciarse el epitelio cilíndrico constituido por una sola hilera de células. Sin embargo, con frecuencia existe una zona de transición o escamo cilíndrica constituida por un epitelio de transición formado por varias hileras de células en distintos grados de maduración, con las características típicas de la llamada metaplasia escamosa (20).

En la niña recién nacida, en la mujer fértil y en el embarazo, esta zona de transición está situada por fuera del orificio cervical externo. Es decir, el epitelio cilíndrico recubre parte del ectocervix. En cambio durante la infancia y en la menopausia, la zona de transición se encuentra dentro del canal endocervical. Es decir, el epitelio plano estratificado se extiende a las zonas más bajas del conducto endocervical (20).

Lesiones intraepiteliales

Esta transición fisiológica mediante reepitelización, se repara, siendo sustituida por un epitelio plano poliestratificado exactamente igual al originario. Sin embargo, en ocasiones,

el proceso de reparación se modifica, y el epitelio escamoso que se origina no es normal y se produce una alteración de las células que lo constituyen. Este tipo de lesiones se denomina neoplasia intraepitelial; es decir, un epitelio poliestratificado con alteraciones en la diferenciación que no llegan a ser tan intensas como las del carcinoma (21).

Las lesiones intraepiteliales del cuello uterino se definen como un conjunto de cambios caracterizados por la presencia de atipias celulares en un epitelio que, por lo general, conserva su arquitectura y que están siempre por encima de la membrana basal. Comprometen en distinta proporción el espesor del epitelio según el grado de lesión intraepitelial del que se trate (10).

Diagnóstico de las lesiones intraepiteliales

El trípode diagnóstico para las lesiones intraepiteliales cervicales lo constituyen: la Citología, colposcopia y biopsia (10). El concepto de utilizar la descamación fisiológica del epitelio del cuello uterino para la detección precoz del cáncer cervical, fue descrito por primera vez por Papanicolaou en 1928 y se mantiene hasta la actualidad, con una (S) que varía del 50 % al 98 %, Falsos Negativos (FN) del 15 % al 30 % y Falsos Positivos (FP) del 2 % al 5 %. Para la interpretación de dicho estudio se ha mantenido hasta la actualidad la clasificación citológica de Bethesda (10,22).

Las causas responsables de reducción de la sensibilidad son:

- Paciente incorrectamente preparada para la toma de la muestra (se requieren 48 horas de: abstinencia sexual, no usar duchas vaginales, ni usar medicación intravaginal, ausencia de sangrado).
- Técnica incorrecta para la toma de la muestra.
- Incorrecto procesamiento de la muestra.
- Falta de estandarización en la lectura de la muestra.
- Las principales causas de FP para LIEBG, tienen que ver con todas aquellas situaciones que produzcan una reacción inflamatoria, como:

Atrofia intensa.

Vulvovaginitis.

Cambios reactivos relacionados a dispositivo intrauterino (DIU).

Cambios actínicos.

El diagnóstico citológico no es posible porque coexiste un estado inflamatorio, y es necesario repetir la toma de la muestra posterior a tratamiento antiinflamatorio (22).

Los cambios morfológicos observados en los preparados citológicos de las lesiones intraepiteliales son:

- Cambios en la relación núcleo-citoplasma.
- Hiper cromasia nuclear.
- Alteraciones de la cromatina.
- Irregularidades de la membrana basal.
- Presencia de mitosis.
- La presencia de células gigantes, multinucleadas con halo perinuclear, conocida como coilocito, es patognomónica de la lesión por VHP.
- Disqueratosis.
- Células queratinizadas y enucleadas.

Colposcopia

Es un método que utiliza un instrumento denominado colposcopio que permite la visualización del epitelio cervical iluminado y magnificado entre 6 a 40 veces, permitiendo localizar y evaluar lesiones intraepiteliales, utilizando ácido acético al 5 %. La colposcopia evalúa las características arquitectónicas del epitelio, su superficie y la configuración del estroma subyacente. Un epitelio normal tiene vasos en el estroma y las células que lo componen tienen la capacidad de almacenar glucógeno intracitoplasmático (10).

La colposcopia permite:

- Localizar la lesión.
- Determinar su extensión.
- Visualizar la unión escamocilíndrica (si la

unión es visible la colposcopia es adecuada, mientras que si la unión no es visible, la colposcopia es inadecuada).

- Guiar la toma de la biopsia.
- Valorar el resto del tracto genital inferior (vagina y vulva).

Cuando el epitelio se encuentra alterado por la presencia de una lesión intraepitelial, en el estroma subyacente aumenta la vascularización y las células epiteliales pierden su capacidad de almacenar glucógeno. La colposcopia aprovecha estas características del tejido patológico para ponerlas de manifiesto; es así como después de la visualización directa y con el filtro verde (monocromático) del colposcopio, se procede a la aplicación de ácido acético al 3 %-5 % sobre el cuello, que es un potente vasoconstrictor, por lo tanto quedarán más pálidas las zonas más vascularizadas. Luego se utiliza una solución de Lugol (se conoce con el nombre de prueba de Schiller), que por su alto contenido de yodo se une al glucógeno almacenado en las células del epitelio normal, de esta forma el epitelio se teñirá de color caoba. En cambio, el epitelio enfermo pierde la capacidad de almacenar glucógeno, por lo tanto el yodo no se fija y el epitelio tiene una tinción negativa o débil para el yodo (10).

Entre los resultados anormales o positivos se citan la lesión aceto-blanca, que puede variar en intensidad y tiempo de tinción dependiendo de la cantidad de proteínas (generalmente anómalas) acumuladas en el epitelio, el punteado, el mosaico y la presencia de vasos atípicos, entre otras. Al momento de realizar la colposcopia es importante tener en cuenta la edad y si hay presencia o no de embarazo (23).

Puede ser que los resultados no coincidan con la extracción citológica porque:

- a) No es visible la unión escamo cilíndrica. Aun conociendo que más del 95 % de las displasias afectan estas áreas, pueden encontrarse dentro del canal cervical y por tanto no sea observada con el colposcopio tradicional (22).
- b) La citología es negativa pero la colposcopia presenta áreas acido positivas o yodonegativas, por tanto el colposcopista debe realizar una biopsia, ya que la colposcopia no puede

diferenciar un epitelio acantótico falto de glucógeno, pero normal, de un epitelio anormal yodonegativo basándose en criterios objetivos (24).

Microcolpohisteroscopia

EL MCH de Hamou creado en 1980, es un instrumento óptico polivalente que reúne las funciones de un histeroscopio panorámico, de un histeroscopio de contacto y de un colpomicroscopio. En efecto mientras que el histeroscopio panorámico no permite una visión en contacto con las mucosas, el histeroscopio de contacto no posee visión panorámica ni un aumento superior a 1x, el colposcopio no permite ver el interior del canal cervical, y el colpomicroscopio está en desuso por inespecificidad diagnóstica. El MCH reúne todas las funciones de estos, pero tiene también funciones que ellos no poseen, es un endoscopio de 4 mm de calibre, provisto de un complejo sistema de lentes, doble ocular y una manivela para el enfoque que lo hace semejante a un microscopio óptico. Permite tener una exploración de contacto, 150 aumentos y fuerza resolutoria de 2 micro (25).

El MCH es un endoscopio rígido de 4mm de diámetro y 25 cm de largo con un amplio ángulo de campo de 90°, visión oblicua de 30°, con respecto al eje principal (11). Está provisto de dos oculares: uno directo en eje con la óptica, utilizado para la visión panorámica con un aumento de 1x, para la visión de contacto a 60x, y otro lateral que se inserta a presión con un pistón lateral, que permite la visión panorámica cercana a un aumento de 20x y la observación microscópica de contacto a 150x, un poder de resolución comparable con el del microscopio óptico, permite el estudio de los detalles celulares. Una manivela de regulación colocada antes del ocular principal permite mantener el foco de la observación (11).

El MCH permite el estudio morfológico de los estratos celulares superficiales, visualizando las características citoplasmáticas y nucleares del epitelio de revestimiento de la portio y del canal cervical. Lo que permite al clínico la reunión en el transcurso mismo de la investigación simple e inocua, de las características propias de la colposcopia y de la citología, integrándolas, de modo que se obtienen en lapsos ciertamente más

breves los juicios diagnósticos indispensables para un correcto enfoque terapéutico (11,22).

Indicaciones de la MCH

Colposcopia inadecuada, por la no visualización de la unión escamo-columnar, como puede suceder en pacientes ancianas o en algunas mujeres jóvenes por la elevación fisiológica de la unión en el canal y valoración topográfica pre quirúrgica de la neoplasia cervical intraepitelial; en pacientes con citología y colposcopia anormal, permite la caracterización, la localización topográfica y la biopsia guiada de áreas patológicas, así como en la sospecha citológica de infección por VPH, cuyas mujeres desean embarazo por lo que permite la máxima radicalidad del acto terapéutico con el mínimo daño tisular, de esta manera extirpando solo el tejido patológico y respetando el epitelio sano circundante (11).

Para aumentar el contraste óptico y mejorar la resolución del MCH, se emplea el azul de Waterman, el cual es una solución completamente atóxica, que penetra en el interior de la célula y colorea el núcleo y el citoplasma, pero este efecto se manifiesta solo en el epitelio malpighiano o en los elementos de metaplasia, y no en el epitelio cilíndrico que se mantiene ópticamente incoloro (11).

Clasificación de los hallazgos MCH según Hamou.

- Grado 0: Cuadro normal, ausencia de anomalías celulares, zona de transformación con límites regulares en una extensión < o igual 1,8 mm.
- Grado 1: Anomalías celulares y arquitectónicas de diverso grado, pero sin alteraciones nucleares graves (relacionadas con una amplia gama de lesiones que van desde la metaplasia inmadura hasta las NIC 1 y 2), y zona de transformación > o igual 2 mm.
- Grado 2: Alteraciones nucleares graves, disposición irregular de las células y vascularización atípica (relacionadas con lesiones como NIC 3).

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación que se realizó, es un estudio de carácter descriptivo observacional y transversal (26). Diseño de la investigación de campo (27).

Criterios de inclusión

1. Pacientes que acudieron a la consulta de ginecología del HCSC.
2. Pacientes que acudieron a que se les realizara citología.
3. Pacientes que acudieron a que se les realizara biopsia de cuello uterino.
4. Pacientes con citología alterada.
5. Pacientes con colposcopia que presentaban índice de Reid > 1 punto.
6. Pacientes que se trasladaban a la unidad de estudio de MCH.

Criterios de exclusión

1. Pacientes gestantes.
2. Pacientes con antecedente de histerectomía total.
3. Pacientes con antecedente de traquelectomía.
4. Pacientes con tratamiento de cauterización previo en el cuello uterino.
5. Pacientes que tuvieran ciclo menstrual en fase descamativa.
6. Pacientes que no asistieron a realizarse la MCH.
7. Pacientes que se negaron a continuar en el estudio.
8. Pacientes sin correlación Citología/ Colposcopia, que se realizaron biopsia en otro centro.

Recolección y procesamiento de datos: Chi-Cuadrado.

Técnica e instrumento para recolectar la información

En el presente estudio se utilizó la técnica de observación y de campo, mediante un registro de información creado para tal fin, y así obtener datos referentes a identificación de la paciente, paridad, control citológico. Asimismo, se realizó toma de muestra de citología, colposcopia y MCH. Se utilizó el sistema Bethesda para citología, índice de Reid para colposcopia y Hamou para MCH. Posteriormente se realizó la toma de biopsia.

Procedimiento para la toma de la muestra y técnica para la exploración

Se atendieron a las pacientes que asistieron a la consulta ginecológica del HCSC, en el periodo comprendido enero a julio de 2022, y una vez identificadas y verificados sus datos, fueron invitadas a participar e informadas del tipo de estudio, el propósito del mismo, las características, y adicionalmente se les solicitó firmar un consentimiento informado. Se realizó la ficha de recolección de datos, quedando incluidas en el estudio. La investigación se realizó en 4 fases, la primera fue a través de la valoración ginecológica, con la toma de muestra del exocervix con la espátula de Ayre y del endocervix con el citobrush, a las cuales se aplicó fijador celular.

En la segunda fase se realizó aplicación de ácido acético y se visualizó los cambios que presentaban a nivel del test de Hinselmann. Posteriormente se aplicó Lugol para realizar el test de Shiller. Las muestras fueron evaluadas por un patólogo de un mismo laboratorio. Al obtener los resultados, se realizó una selección de aquellas pacientes que presentaron inconsistencia en los resultados sin correlación colpocitológica con los ítems de inclusión, y se excluyeron aquellas que no calificaban para el estudio. En la tercera fase se utilizó el MCH, donde en posición ginecológica y con el histeroscopio de Bettocchi se realizó ampliación microscópica en tiempo real, aplicando Lugol y azul de Waterman, evidenciando las características celulares a nivel de la zona de transformación y del epitelio exo y endocervical en 360°. La cuarta fase del estudio consistió en la toma del tejido en el área donde

se evidenciaron cambios nucleares, dados por binucleaciones o donde se visualizaron los coilocitos. Asimismo, en áreas arremolinadas sugestivas de patología viral por VPH. Estas muestras se enviaron a otro laboratorio de anatomía patológica seleccionado previamente, siendo procesadas todas por el mismo patólogo.

Se utilizó para el análisis y procesamiento de los datos, el análisis estadístico descriptivo, con el apoyo del programa estadístico SPSS versión 22 Windows.

Consideraciones éticas

El estudio no interfirió con la actividad médica habitual, ni con la conducta terapéutica del médico tratante. Las pacientes podían retirarse del estudio cuando lo desearan o manifestar que sus datos no fuesen incluidos en el procesamiento estadístico, sin que esto acarrearía ninguna consecuencia en su tratamiento o relación con su médico. Los consentimientos informados donde aparecen sus nombres y firmas, fueron y aún están resguardados bajo llave en un lugar acondicionado para tal fin.

RESULTADOS

Durante el período de tiempo comprendido entre enero y julio de 2022, fueron atendidas en el SG del HCSC 185 pacientes, a las que se les realizó citología y colposcopia, de las cuales 17 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y el 100 % de estas finalizaron el estudio, mientras que 168 pacientes fueron excluidas, por no cumplir con estos criterios.

De las pacientes ingresadas al estudio (n=17), se aprecia la distribución de la población según los años de morbilidad incluidos en la muestra.

El mayor porcentaje de paciente que presentaron lesiones intraepiteliales, fue de 41,2 % y corresponde entre 30 y 39 años

La procedencia de la población estudiada estuvo representada por un 88,2 % urbana y el 11,8 % rural.

En las variables de ocupación obtenidas, se observó que el mayor porcentaje de pacientes se desenvuelve como amas de casa con un 47,1 %,

otras ocupaciones 35,3 %, secretaria 5,9 % y comerciante 11,8 %.

De las pacientes que se encontraron en las 4 fases del estudio, 35,3 % se habían realizado la última citología hacia un año; 23,5 % 2 años; 5,9 % 3 y 4 años; 17,6 % 5 años, y 5,9 % hacia 9 años.

El 100 % de las pacientes tienen hijos. El 23,5 % de las pacientes presentaron resultados de

citología patológica, y el 76,5 % de las mismas, tuvieron los resultados normales.

Se realizó cruzamiento de variables a través del programa estadístico de SPSS, entre los resultados de las citologías vs el Gold Estándar que es la biopsia, donde se obtuvo que la citología presentó una (S) del 44,4 %, y una (E) del 100 %, tal y como se observa en el Cuadro 1.

Cuadro 1

		Resultados de Biopsias (Bx)		Total
		Patológica	Normal	
Resultado de Citologías Patológica	Recuento	4	0	4
	% dentro de resultados de Bx	44,4%	0,0%	23,5%
Normal	Recuento	5	8	13
	% dentro de resultados de Bx	55,6%	100,0%	76,5%
Total	Recuento	9	8	17
	% dentro de resultados de Bx	100,0%	100,0%	100,0%

A través del programa estadístico de variables internas SPSS, se realizó el análisis de Chi-Cuadrado de Pearson, el cual reporta prueba exacta de Fisher $P > 0,082$, lo que indica que las

citologías de la muestra no tienen significancia estadística con respecto a los resultados de las biopsias, lo cual puede observarse en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Pruebas de Chi-Cuadrado de Citologías

	Valor	gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,650a	1	0,031		
Corrección de continuidad	2,508	1	0,113		
Razón de verosimilitud	6,185	1	0,013		
Prueba exacta de Fisher				0,082	0,053
Asociación lineal por lineal	4,376	1	0,036		
N de casos válidos	17				

a. 2 casillas (50,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,88. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2.

EFICACIA DE LA CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA Y MICROCOLPOHISTEROSCOPIA

Se realizó cruzamiento de variables dicotómicas a través del programa estadístico de SPSS, entre los resultados de colposcopia y los de la biopsia, e

indican una (S) de la colposcopia del 100 %, y (E) del 37,5. %, como se evidencia en el Cuadro 3.

Cuadro 3
Resultados de Colposcopias. Tabulación cruzada

		Resultados de Biopsias (Bx)		Total	
		Patológica	Normal		
Resultados de Colposcopias	Patológica	Recuento	9	5	14
		Porcentaje	100,0 %	62,5 %	82,4 %
	Normal	Recuento	0	3	3
		Porcentaje	0,0 %	37,5 %	17,6 %
Total		Recuento	9	8	17
		Porcentaje	100,0 %	100,0 %	100,0 %

A través del programa estadístico de variables internas SPSS, se realizó el análisis de Chi-Cuadrado de Pearson, el cual reporta prueba exacta de Fisher $P > 0,082$, lo que indica que

el estudio colposcópico no tiene significancia estadística con respecto a los resultados de las biopsias, como se describe en el Cuadro 4.

Cuadro 4
Pruebas de Chi-Cuadrado Colposcopias

	Valor	Gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	4,098a	1	0,043		
Corrección de continuidad	1,924	1	0,165		
Razón de verosimilitud	5,259	1	0,022		
Prueba exacta de Fisher				0,082	0,082
Asociación lineal por lineal	3,857	1	0,050		
N de casos válidos	17				

a. 2 casillas (50,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,41. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2.

Se analizó la relación entre los parámetros de MCH con respecto a la biopsia, y se evidencia

que es una prueba que tiene una (S) del 100 % y (E) del 100 %, como se evidencia en el Cuadro 5.

Cuadro 5
Resultados de MCH. Tabulación cruzada

			Resultados de Biopsias (Bx)		
			Patológica	Normal	Total
Resultados de Microcolpohisteroscopia	Patológica	Recuento	9	0	9
		Porcentaje	100,0 %	0,0 %	52,9 %
	Normal	Recuento	0	8	8
		Porcentaje	0,0 %	100,0 %	47,1 %
Total	Recuento	9	8	17	
	Porcentaje	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

Se analizó la relación entre los resultados de la MCH y las biopsias de las pacientes a través del análisis estadístico de variables internas SPSS,

encontrándose significancia estadística $p < 0,0001$, como se evidencia en el Cuadro 6.

Cuadro 6
Pruebas de Chi-Cuadrado MCH

	Valor	Gl	Significación asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	17 000 ^a	1	0,0001		
Corrección de continuidad	13 223	1	0,0001		
Razón de verosimilitud	23 508	1	0,0001		
Prueba exacta de Fisher				0,0001	0,0001
Asociación lineal por lineal	16 000	1	0,0001		
N de casos válidos	17				

a. 4 casillas (100,0 %) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,76. b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2.

DISCUSIÓN

La zona de transformación del cuello uterino, es el lugar en el que generalmente se asientan la mayoría de patologías y donde inician los cambios celulares que finalmente evolucionan a lesiones precursoras de cáncer de cérvix. La identificación de estos cambios epiteliales es la piedra angular de la pesquisa citológica. Igualmente, así como

se han desarrollado investigaciones científicas para detectar estas lesiones por medio de tinciones inocuas y visión macroscópica del cuello uterino, a través de la colposcopia, también han evolucionado en tecnología como la MCH, que amplifica a nivel del cuello uterino y las características histológicas en tiempo real. Sin embargo, se mantiene la biopsia como el estudio confirmatorio.

Se identificaron las características epidemiológicas de la muestra investigada, siendo el grupo etario de 30 a 39 años, el que se presentó con mayor frecuencia y en el que a su vez se observaron un mayor porcentaje de lesiones intraepiteliales (41,2 %), con paridad del 100 %, resultados que se asemejan a los estudios internacionales realizados por González (12) y regionales realizados por Ramírez (18), pero difieren a los estudios realizados a nivel nacional por Osorio y col. (17), donde la población presentó media de 51 años. Describe la literatura que la vida sexual activa es mayor en edad reproductiva y conlleva a la eversión del epitelio cilíndrico de la parte inferior del conducto cervical hacia el exocervix, quedando expuesto a microtraumas durante el coito que facilitan la inoculación de gérmenes y VPH, que se desarrollan y producirán cambios celulares con inflamación crónica que condicionan alteraciones de la portio; así mismo, un comportamiento sexual liberal más riesgoso.

En la investigación realizada por González (12), la población estudiada fue en su mayoría procedente del área urbana, y se ocupaban de oficios del hogar, lo que se correlaciona con los resultados obtenidos en esta investigación en la que estas características se correspondieron con el 88,2 % y 47,1 %, respectivamente. La mayoría de las pacientes, además, tienen acceso a los sistemas de salud e información y hacen uso de estos recursos de forma periódica, ya que se evidenció que se realizaron la última citología en un periodo de tiempo de alrededor de un año (35,3 %), lo que coincide con el estudio realizado por Roa, el cual indica en su investigación que el 44,3 % de su población de estudio se realizó la citología anual.

Existen diferentes métodos diagnósticos de lesiones pre invasoras de cuello uterino; sin embargo, las tasas de prevalencia reportadas de esta patología siguen siendo altas, y en este trabajo se compara la eficacia (S) y (E), con respecto a los métodos diagnósticos obtenidos por otros estudios.

Se define como sensibilidad, a la capacidad del ensayo de identificar correctamente a las personas afectadas de la enfermedad en cuestión, la especificidad, es la capacidad del ensayo para identificar correctamente a las personas que no están enfermas. Una prueba de detección ideal

tendrá una gran sensibilidad y especificidad a la vez.

La eficacia de citologías realizadas con la muestra correspondiente a este estudio, presenta (S) del 44,4 % y (E) del 100 %, con prueba exacta de Fisher $p > 0,082$, lo que indica que las citologías de las muestras no tienen significancia estadística con respecto a los resultados de las biopsias, semejante al estudio realizado por Zamora y col. (13) y Ramírez (18), que concluyen concordancia insignificante entre la citología y biopsia. A diferencia del estudio realizado por Meléndez (14), que reporta la (S) de la citología de 66,9 % más alta que este estudio y la (E) fue de 47,8 %. Una de las características del estudio de la citología que ha influido en la (S) y (E), es decir, en la eficacia de la prueba para detectar lesiones de cuello uterino, es que el procedimiento amerita tener una buena recolección de la muestra de exocervix y endocervix, así como una preparación adecuada, y que la evaluación realizada por patólogos con experiencia, se puedan determinar los cambios queratinizantes que cubren el epitelio del cuello uterino donde se observan binucleaciones o coilocitos, que en ojos inexpertos podrían subestimar los cambios metaplásicos o neoplásicos con resultados de falsos negativos. Cabe destacar que, el examen de Papanicolaou, es un estudio económico de tamizaje, no diagnóstico.

En este estudio, el examen de la colposcopia presentó una (S) del 100 % y (E) del 37,5 %, similar a los resultados de Sharma (15), el cual encontró una (S) del 95,6 %, a diferencia del estudio de Meléndez (14), que obtuvo una (S) del (55,6 %), pero mayor (E) (70,4 %). La Colposcopia, valiéndose de su alta (S), es de los métodos más efectivos en manos de un colposcopista adecuadamente entrenado, ya que el colposcopio es un microscopio con fuente de luz propia especial con el que se observa directamente el cérvix en vivo, pudiéndose identificar lesiones de bajo o alto grado, y permitiendo además, tomar muestras del tejido (biopsias) en el momento de identificadas las alteraciones, o que se sospeche de un carcinoma invasor en etapa temprana, cuando aún el Papanicolaou no las detecta; sin embargo, la poca (E) de la colposcopia, ocasiona que algunas mujeres sanas sean remitidas innecesariamente a otro método para efectuar diagnósticos o tratamientos adicionales.

Los procedimientos realizados de MCH, obtuvieron significancia estadística con (S) y (E) del 100 %, $p < 0,0001$; semejante a los estudios realizados por Sharma (15), que obtuvo un 84,4 % de (S) en la predicción de cambios de neoplasias intraepiteliales de cuello uterino, debiendo considerar la cantidad de la muestra analizada, ya que el presente estudio obtuvo resultados de una muestra reducida lo que pudo influir sobre el resultado, correlacionándose con los estudios realizados por Montevecchi y Vecchione (11), donde fueron diagnosticadas el 100 % de las pacientes con VPH y de las cuales solo el 67 % presentó citología positiva para lesión intraepitelial.

Los resultados de este estudio sugieren que la MCH, es una herramienta diagnóstica que puede calificar y localizar con precisión una lesión cervical en tiempo real con ampliación a 1:150x; identificar las neoplasias intraepiteliales que no fueron detectadas en la citología, ni en la colposcopia, y permite el examen de la unión escamocolumnar cuando está oculta, así mismo permite mapear geográficamente lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales completas; localizar correctamente el epicentro de la mayoría de las lesiones; complemento útil de la colposcopia antes de la conización, para adaptar la biopsia e incluir completamente la lesión delimitando solo los daños, y evitando así conizaciones que pueden conllevar a incompetencia ístmico cervical; además, permite realizar escisión con asa grande de la zona de transformación porque no interfiere con el examen histológico, por un daño térmico mínimo del tejido extirpado (10,11).

CONCLUSIONES

- ✓ El estudio de citología es un método de tamizaje.
- ✓ La especificidad de la colposcopia reportó el 37,5 %, por lo tanto, no es una prueba diagnóstica.
- ✓ La microcolpohisteroscopia resultó un estudio con significancia estadística, $p < 0,0001$; tiene una concordancia perfecta con respecto a la biopsia.

- ✓ La microcolpohisteroscopia permite al médico tener un enfoque directo del área que presenta alteración celular, no amerita tiempo de recuperación ni limita las actividades diarias del paciente, lo que lo hace un estudio que se puede implementar para realizar la toma de biopsia.
- ✓ Los resultados demuestran la eficacia de los métodos que podemos utilizar para el diagnóstico de lesiones preinvasoras de cuello uterino, manteniéndose como Gold Estándar, la biopsia.

Recomendaciones

Se recomienda que las pacientes continúen utilizando como método de pesquisa la citología ya que permite detectar, cambios a nivel del epitelio cervical.

Se sugiere realizar microcolpohisteroscopia previo a la realización de la biopsia, para delimitar la cantidad de muestra que se debe obtener y el sitio de alteración celular.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer cérvico uterino. 2022. Disponible en: www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. El cáncer de cuello uterino es prevenible. 2021. Disponible en: <https://www.sociedadanticancerosa.org>.
3. Organización panamericana de la salud. Cáncer cervicouterino. 2012. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-cervicouterino>.
4. Sanabria J, Fernández Z, Cruz I, Pérez L, Llanuch M. Cervical-uterine cancer and precursor lesions: A literature review. *Rev Ciencias Médicas*. 2011;15(4).
5. Palma M, Romero A, Torres A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. *Rev Finlay*. 2019;9(4).
6. Sarduy M. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvico uterino *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2008;34(2).
7. Parra E, Gutiérrez J, Rodríguez M, Santiesteban M. La pesquisa del cáncer cérvico uterino a traves de la videocolposcopia. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2017;21(1):112-126.

EFICACIA DE LA CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA Y MICROCOLPOHISTEROSCOPIA

8. Navarro M, Martínez M, Santoyo F, Pita M. Glucose, body mass index and pre-neoplastic lesions in the cervix. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(12):771-778.
9. Aquino D, Aquino D, Lugones M, Camacho E M. Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cérvico uterino. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 1992;18(2):112-119.
10. Testa R, Gogorza S, Marchitelli C. *Ginecología, Fundamentos para la práctica clínica, 2ª edición*, Buenos Aires, Caracas, Madrid, México, Porto Alegre: Editorial Medica Panamericana Junio; 2012.
11. Montevecchi L, Vecchione A. *Microcolposcopia*. En: De Palo G, editor. *Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 2ª edición*. España: Editorial panamericana; 1996.p.240-264.
12. González A. Concordancia diagnóstica entre hallazgos citológicos y colposcópicos en el hospital Fernando Vélez Paiz de octubre 2018 a octubre 2019. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. *MED ESP/GINOBST.* 2019:1-77.
13. Zamora R, Ybaseta J, Palomino A. Relación entre citología, biopsia y colposcopia en cáncer cérvico uterino. *Rev Méd Panacea.* 2019;8(1):31-45.
14. Meléndez M. Sensibilidad y especificidad de pruebas de citología cervical, colposcopia y biopsia de cérvix. *Repositorio Digital Universidad de San Carlos de Guatemala.* 2018.
15. Sharma R Mittal S, Kriplani A, Buckshee K. Microcolpohysteroscopy compared with colposcopy in evaluation of abnormal cervical cytology. *Indian J Cancer.* 1995;32(3):131-134.
16. Lozada N. Concordancia citológica, colposcópica e histopatológica de lesiones premalignas del cérvix uterino. Hospital belén de Trujillo 2012 – 2017. *Repositorio Digital de la Universidad Privada Antenor Orrego;* 2018.
17. Osorio J, Pérez M, Montoya C, Cardona F. Características citológicas previas al diagnóstico de cáncer de cérvix en mujeres de una institución de Medellín. *FA Univ Salud.* 2020;22(3):231-237.
18. Ramírez Y. Estudio comparativo de detección del virus del papiloma humano en muestras de citología, biopsia y tipificación por PCR en pacientes que acuden a la consulta de ginecología del hospital central de San Cristóbal entre enero a diciembre 2013. *Repositorio Universidad de los Andes, sede Hospital Central de San Cristóbal-Táchira.* 2013.
19. Roa N. Factores de riesgo del cáncer cérvicouterino del hospital central, IVSS y oncológico de san Cristóbal, estado Táchira período 2015- 2018. *Repositorio Universidad de los Andes, sede Hospital Central de San Cristóbal-Táchira.* 2018.
20. González Merlo J, González Bosquet J, González Bosquet E. *Ginecología. 8ª edición*. Barcelona: Editorial Elsevier Masson; 2003.
21. Rodríguez R. *Manual CTO de medicina y cirugía editorial. 10ª edición*. España: Editorial CTO; 2018.
22. Montevecchi L, Vecchione A. La microcolpohisteroscopia: cuándo y por qué. *Programa de Obstetricia y Ginecología.* 1987;30-2:111-118.
23. Sanabria J, Montequín Z, Cruz I, Oriolo L, Lara M. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras. *Revisión bibliográfica. Rev Ciencias Médicas.* 2011;15(4).
24. Cabero L, SEGO. *Tratado de ginecología y Obstetricia. 2da edición*. Buenos Aires, Bogotá, Caracas, Madrid, México, Porto Alegre: Editorial Panamericana; 2012.
25. Koss L, Myron M. *Koss Diagnostic cytology. 5ª edición*. Filadelfia: Lippincott Williams y Wilkins; 1992.
26. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. México: Editorial Mc Graw- Hill Interamericana; 1991.
27. Arias F. *El Proyecto de Investigación Introducción a la metodología científica. 6ª edición*. Venezuela: editorial Episteme, C.A.; 2012.

Estandarización de la técnica PCR anidada para la detección de las translocaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL* en pacientes con leucemia mieloide aguda remitidos a la Unidad de Diagnóstico Molecular de la Fundación Jacinto Convit

Standardization of the nested PCR technique for the detection of *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* and *BCR/ABL* translocations in patients with acute myeloid leukemia referred to Unidad de Diagnóstico Molecular de la Fundación Jacinto Convit

Thais Rivodó^{1a}, Juan M. Núñez^{2c}, Betania V. Rodríguez^{3a}, María A. Duarte^{4a}, Antonietta Porco^{5d}, Daniela A. Escobar^{6a}, Ana F. Convit^{7a,b*}

RESUMEN

La detección de alteraciones genéticas en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) permite un mejor pronóstico de la enfermedad y de la respuesta clínica de los pacientes. A través de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa

*(RT-PCR, por sus siglas en inglés) anidada, es posible detectar hasta 1 célula mutada/10⁶ células sanas, de las translocaciones cromosómicas más frecuentes en pacientes con LMA: t(15;17), t(8;21) y t(9;22). La sensibilidad y eficacia de esta técnica depende fundamentalmente del diseño de los cebadores utilizados en la reacción. Por ello, en la Unidad de Diagnóstico Molecular de la Fundación Jacinto Convit (UDM-FJC) se llevó a cabo la estandarización de la PCR anidada y evaluación de cebadores previamente notificados en la literatura para la detección de las mutaciones más comunes en pacientes con LMA, con el fin de validar y confirmar la especificidad de los cebadores empleados en el diagnóstico realizado en esta Unidad. Los productos evaluados para cada variante en estudio fueron secuenciados mediante el método de Sanger y analizados utilizando herramientas bioinformáticas (PCR virtual, MegaX y BLASTN). Nuestros resultados evidencian altos porcentajes de identidad y cobertura para las mutaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL*. Adicionalmente, las secuencias obtenidas fueron publicadas en GenBank. Los resultados, confirman la especificidad y eficiencia de los cebadores siendo adecuados para el diagnóstico molecular en pacientes con LMA en la UDM-FJC, y pudiendo ser referencia para otros laboratorios en la*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.9>

¹Licenciada en Biología, Mención Biología Celular, ²Licenciado en Biología, Mención Biología Celular, ³Licenciada en Bioanálisis, ⁴PhD en Ciencias, Mención Inmunología, ⁵PhD en Ciencias, Mención Biología Molecular, ⁶Licenciada en Ciencias Biológicas, ⁷Magíster en Gerencia Pública.

^aUnidad de Diagnóstico Molecular, Fundación Jacinto Convit. Caracas, Venezuela, ^bJacinto Convit World Organization, Inc., California, EUA, ^cUniversidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, ^dLaboratorio de Genética Molecular Humana, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela. E-mail: *publicaciones@jacintoconvit.org

Recibido: 5 de diciembre 2022

Aceptado: 29 de junio 2023

detección de las mutaciones genéticas más frecuentes en este tipo de leucemia.

Palabras clave: *Leucemia mieloide aguda, RT-PCR anidada, BCR/ABL, PML/RARA α , RUNX1/RUNX1T1, secuenciación de Sanger.*

SUMMARY

The detection of genetic alterations in patients with acute myeloid leukemia (AML) allows a better prognosis of the disease and clinical response of patients. Through the nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) technique, it is possible to detect up to 1 mutated cell /10⁶ healthy cells of the most frequent chromosomal translocations in patients with AML: t(15;17), t(8;21) and t(9;22). The sensitivity and efficacy of this technique depend fundamentally on the design of the primers used in the reaction. For this reason, the Unidad de Diagnóstico Molecular of Fundación Jacinto Convit (UDM-FJC) carried out the nested PCR standardization and evaluation of primers previously described in the literature for the detection of the most common mutations in patients with AML, to validate and confirm the specificity of the primers used in the diagnosis provided by this unit. The products evaluated for each of the studied variants were sequenced using the Sanger method and analyzed using bioinformatics tools (virtual PCR, MegaX, and BLASTN). Our results showed high percentages of identity and coverage of the variants found for the PML/RAR α , RUNX1/RUNX1T1, and BCR/ABL mutations. Additionally, the achieved sequences were published in GenBank. The results confirm the specificity and efficiency of the primers, being suitable for the molecular diagnosis of patients with AML at UDM-FJC and may be a reference to other laboratories in the detection of the most frequent genetic mutations for this type of leukemia.

Keywords: *Acute myeloid leukemia, nested RT-PCR, BCR/ABL, PML/RARA α , RUNX1/RUNX1T1, Sanger sequencing.*

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo de trastornos hematológicos malignos heterogéneos de progresión rápida, caracterizados por la proliferación desregulada de células inmaduras de la línea mieloide (1). La LMA representa un 23,1 % del total de los casos de leucemia a nivel mundial (2) y, a pesar de que es el tipo más común de leucemia aguda

en adultos, también está presente en niños, representando hasta el 20 % del total de casos globales de leucemia pediátrica (3).

En Venezuela, para el año 2020, se estimaron 1 317 nuevos casos de leucemia en la población general, con aproximadamente 996 fallecidos (4). No obstante, las cifras estadísticas actuales de incidencia de LMA en la población general en el país se desconocen.

Las características morfológicas y citogenéticas de las células malignas de los pacientes con LMA son los factores pronósticos más importantes que se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, así como en la comprensión de su fisiopatología.

En aproximadamente el 50 %-60 % de los pacientes diagnosticados con LMA se detectan anomalías citogenéticas o rearrreglos cromosómicos no aleatorios, mientras que en otro subgrupo de pacientes con LMA (alrededor de 40 %-50 % de adultos y 35 % de niños) se presenta una citogenética normal, pero cuenta con mutaciones que desregulan la expresión genética (5). Todas estas alteraciones no solo son responsables del desarrollo de la leucemia, sino que además constituyen marcadores que brindan información pronóstica que permite estratificar por riesgo a los pacientes y orientar su tratamiento (1).

La identificación de genes de fusión relevantes es imprescindible para llevar a cabo el proceso de diagnóstico de rutina según los más avanzados protocolos clínicos para pacientes con leucemia, ya sea para la estratificación de riesgo, tratamientos específicos y/o como marcadores para monitorear la enfermedad mínima residual (EMR) durante el tratamiento. Los transcritos de fusión generados a partir de translocaciones cromosómicas pueden ser detectados por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el crecimiento celular desregulado y la heterogeneidad clínica están presentes en las enfermedades hematológicas, incluso en subgrupos genéticamente homogéneos caracterizados por el mismo transcrito de fusión (5). Las alteraciones cromosómicas más comunes en la LMA incluyen t(15;17)(q22;q21), t(8;21)(q22;q22) y t(9;22)(q34;q11) (6).

La t(15;17)(q22;q21), que resulta en el gen de fusión *PML/RAR α* , es una alteración de buen pronóstico y se encuentra en el 90 % de los pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA). Esta alteración representa un subtipo de leucemia que constituye entre el 5 % y el 10 % de los casos de LMA, para la cual se emplea el ácido transretinoico (ATRA, por sus siglas en inglés) como terapia dirigida (7,8).

Por su parte, la t(8;21)(q22;q22), que genera el gen de fusión *RUNX1/RUNX1T1*, está presente en el 10 % de los casos de LMA. Dicha translocación es una de las mutaciones más prevalentes en LMA pediátrica que muestra una respuesta positiva a la quimioterapia convencional con arabinósido de citosina (9) y está asociada a un pronóstico favorable cuando no están presentes otras anomalías genéticas (10-12).

Finalmente, la t(9;22)(q34;q11), que genera el gen de fusión *BCR/ABL1* o cromosoma Filadelfia, a pesar de estar más frecuentemente asociada a una enfermedad más agresiva en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y leucemia mieloide crónica (LMC) (13,14), también ha estado relacionada con el desarrollo de LMA con rangos de incidencia de 0,5 % a 3 % (15). Esta última translocación se encuentra asociada a una enfermedad más agresiva, aunque la supervivencia de estos pacientes ha aumentado por el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) (16,17).

El uso de una combinación de técnicas moleculares sensibles y específicas como RT-PCR, permite detectar de manera eficaz y rápida las mutaciones más comunes en pacientes con LMA, particularmente cuando es RT-PCR anidada (de dos rondas), cuya sensibilidad detecta una célula positiva dentro de un contexto de 10^5 - 10^7 células normales (18). En esta metodología se realizan dos rondas de amplificación secuencial, cada una con su respectivo par de cebadores (18), constituyendo una de las variantes más específicas y sensibles de PCR, ideal para amplificar copias de ADN complementario (ADNc) a partir de un ARN mensajero (ARNm) que se encuentre en poca cantidad en una muestra clínica y que contenga una población heterogénea integrada por varios tipos celulares (19). Por tal razón, es fundamental el correcto diseño y uso de los cebadores, ya que se pueden generar productos inespecíficos

y formar estructuras secundarias o dímeros que disminuyen la eficiencia de la reacción (17), lo que puede afectar significativamente el resultado del diagnóstico de un paciente.

Para garantizar un resultado fiable es necesario validar los cebadores que se utilizan en la prueba. La validación de los cebadores se puede realizar a través de herramientas bioinformáticas y la evaluación experimental en el laboratorio, a partir de la verificación de los productos obtenidos por RT-PCR anidada (19-22). Esto último se logra mediante la determinación del tamaño de los fragmentos, a través de electroforesis en geles de agarosa y secuenciación de los mismos. Las secuencias obtenidas son comparadas con la base de datos para evaluar el porcentaje de identidad y cobertura, lo cual permite la identificación de genes y variantes (23).

Debido a lo expuesto, la UDM-FJC —que brinda un servicio de diagnóstico molecular gratuito a la población oncológica más vulnerable que acude a hospitales públicos de Venezuela— se propuso llevar a cabo la estandarización de la técnica de PCR anidada, como método de diagnóstico molecular de las translocaciones más frecuentes reportadas en pacientes con LMA y la validación de los cebadores previamente descritos en la literatura (17), para ser empleados en la detección de las mutaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL* mediante RT-PCR anidada en pacientes con LMA.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Muestras

1.1. Muestras biológicas

Se utilizó ADNc obtenido previamente mediante transcripción reversa (RT, por sus siglas en inglés) a partir del ARN aislado de muestras de sangre periférica o médula ósea de los pacientes (2 muestras de sangre periférica y 2 muestras de aspirado de médula ósea), y en los que previamente se detectó la presencia de las translocaciones a evaluar. Estas muestras se procesaron en la UDM-FJC, procedentes de los servicios de hemato-oncología de los centros con los cuales la FJC ha suscrito convenios, como: el Hospital Universitario de Caracas, el Hospital de Niños “J. M. de los Ríos”, la

Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera y el Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes. Las muestras fueron obtenidas previo consentimiento informado firmado por los representantes de los pacientes, autorizando la realización del diagnóstico del panel LMA (*PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL*) y estudios de investigación a partir de dichas muestras. Dicho consentimiento informado cuenta con el aval del respectivo Comité de Bioética o de la autoridad competente de cada institución hospitalaria indicada: del Hospital de Niños “J.M. de los Ríos”, obtenido en fecha 1 de marzo de 2016; de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, el 25 de septiembre de 2018; y del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de Los Andes, el 22 de marzo de 2019. El presente estudio guarda relación directa con la condición clínica que motivó la extracción original de la muestra.

1.2. Líneas celulares

Se realizó extracción de ARN y síntesis de ADNc proveniente de las líneas celulares NB4, Kasumi-1, OP-1 y K562, las cuales poseen las translocaciones *PML/RAR α* variante *bcr1/2*, *RUNX1/RUNX1T1*, *BCR/ABL* variante *p190* y *BCR/ABL* variante *p210*, respectivamente. Estas líneas celulares fueron donadas por el St. Jude Children’s Research Hospital de Estados Unidos de América (EUA).

2. PCR virtual

En el Cuadro 1, se muestran las secuencias de los cebadores empleados en la UDM-FJC, previamente notificados en la literatura (17). El sitio de hibridación de estos cebadores fue evaluado *in silico* mediante una PCR virtual con el software Sequence Extractor (24), usando secuencias de referencia reportadas en GenBank del National Center for Biotechnology Information (NCBI) de los EUA (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) como molde (Cuadro 2).

Cuadro 1. Secuencias de los cebadores empleados para la amplificación por RT-PCR anidada del gen *GAPDH* y las mutaciones *PML/RAR α bcr1*, *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL p190* y *BCR/ABL p210*

Gen y mutaciones	Ronda de PCR	Secuencia 5'→3'
<i>GAPDH</i>		CATCAAGAAGGTGGTGAA GGGTCTTACTCCTTGGAG
<i>PML/RARα bcr1/2(32)</i>	1era Ronda	CAGTGTACGCCTTCTCCATCA GCTTGTAGATGCGGGGTAGA
	2da Ronda	TCAAGATGGAGTCTGAGGAGG CTGCTGCTCTGGGTCTCAAT
<i>RUNX1/RUNX1T1(32)</i>	1era Ronda	CTACCGCAGCCATGAAGAACC AGAGGAAGGCCCATTTGCTGAA
	2da Ronda	ATGACCTCAGGTTTGTTCGGTCC TGAAGTGGTTCTTGGAGCTCCT
<i>BCR/ABL p210(32)</i>	1era Ronda	GAAGTGTTTCAGAAGCTTCTCC GTTTGGGCTTCACACCATTC
	2da Ronda	CAGATGCTGACCAACTCGTGT TTCCCCATTGTGATTATAGCCTA

Cuadro 2. Secuencias empleadas como molde para la PCR virtual

Alteración cromosómica	Gen	Número de acceso Gen Bank*	Fecha de publicación
t(15;17)	<i>PML</i>	NM_033238.3	22 Ago 2021
	<i>RARA</i>	NM_000964.4	08 Nov 2021
t(8;21)	<i>RUNX1</i>	NM_001754.5	30 Nov 2021
	<i>RUNX1T1</i>	NM_004349.4	17 Oct 2021
t(9;22) variante <i>p190</i>	<i>BCR</i>	NM_021574.3	03 Oct 2021
	<i>ABL</i>	NM_007313.2	22 Nov 2021
t(9;22) variante <i>p210</i>	<i>BCR</i>	NM_004327.4	03 Oct 2021
	<i>ABL</i>	NM_007313.2	22 Nov 2021

* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>

3. Extracción del ARN

La extracción del material genético se realizó mediante el uso del reactivo TRIZOL®. Cada una de las muestras en estudio (1 mL de volumen inicial) fue diluida en buffer fosfato salino (PBS, por sus siglas en inglés) 1X en una proporción 1:1. Luego la dilución fue colocada en medio de gradiente de densidad, permitiendo el aislamiento de células mononucleares por acción de la centrifugación a 1 800 rpm (290 g) durante 30 minutos. El anillo de glóbulos blancos obtenido, fue inmediatamente aislado y centrifugado en frío (4 °C) a 9 000 rpm (7 245 g) durante 5 minutos; luego de lo cual se añadió el reactivo TRIZOL® (en una proporción de 1 mL para una población de 10⁷ células), se homogenizó levemente por pipeteo y se incubó en frío (-80 °C) durante un mínimo de 2 horas, con la finalidad de inactivar las proteínas e inhibir las nucleasas, permitiendo la separación de las muestras en dos fases, una fase orgánica donde queda solubilizado el ADN, y una fase acuosa donde se encuentra contenido el ARN de interés. Posteriormente se agregó cloroformo a la mezcla (en una proporción de 0,5 mL para un volumen de 1 mL de muestra homogenizada en TRIZOL®). Dicha mezcla fue centrifugada en frío (4 °C) a 12 000 rpm (12 879 g) durante 5 minutos, luego de lo cual se recuperó la fase acuosa y se combinó con isopropanol en una proporción 1:1. Esta mezcla fue incubada a 25 °C durante 10 minutos e inmediatamente centrifugada a 12 000 rpm (12 879 g) durante 15 minutos. El sedimento recuperado, luego de

la centrifugación, fue lavado con solución de etanol al 70 % y centrifugado a 12 000 rpm (12 879 g) durante 5 minutos. El sedimento obtenido fue incubado a temperatura ambiente durante 30 minutos; posteriormente fue solubilizado en agua libre de ARNasas e incubado a 56 °C durante 15 minutos. Todas las muestras de ARN aisladas en el presente estudio fueron criopreservadas a -80 °C hasta su uso.

4. Síntesis de ADNc

A partir de las muestras de ARN aisladas, se realizó la síntesis de ADNc de cada una de ellas. Durante la primera etapa de este protocolo, se llevó a cabo la reacción de pre-síntesis de ADNc, mezclando 200 ng de ARNm con 20 µg/mL Random Primer (Promega) en 3 µL de agua libre de ARNasas (IBI). Las muestras preparadas fueron incubadas a 65 °C durante 5 minutos; posteriormente, fueron colocadas en bloque de enfriamiento, realizándose a continuación la adición de los siguientes reactivos, hasta completar un volumen final de 20 µL: buffer de reacción (250 nM Tris-HCl [pH 8,3], 375 mM KCl, 15 mM MgCl₂ [50 mM DTT], RNAsin [1U/µL], enzima M-MLV RT [10U] y dNTPs [2 mM]) (Promega). Las muestras fueron llevadas al termociclador y la RT programada bajo el siguiente esquema: 25 °C de hibridación durante 5 minutos, seguido de una fase de polimerización a 42 °C por 60 minutos y una extensión final a 70 °C durante 5 minutos.

5. Reacción de PCR anidada y visualización de productos

La calidad del ADNc obtenido se confirmó amplificando por PCR el gen constitutivo *GAPDH*, con los cebadores *GAPDH* “Up/Down” descritos en el Cuadro 1. Para ello, se prepararon las mezclas de reacción de PCR en un volumen de 11,2 μ L de agua, para un volumen final de 20 μ L: buffer de reacción 5X ([Cf]= 1X), $MgCl_2$ (1,5 mM), dNTPs (150 μ M), cebadores de *GAPDH* “Up/Down” (0,25 μ M), enzima Taq Pol G2 Flexi (1U) (Promega) y 200 ng de ADNc. Las muestras fueron incubadas en el termociclador durante 5 minutos a 95 °C. Posteriormente, se realizaron 35 ciclos de amplificación programados a 95 °C durante 30 segundos, 50 °C durante 30 segundos y 72 °C durante 30 segundos; y se realizó una ronda de extensión final a 72 °C durante 5 minutos.

La reacción se realizó en un termociclador de triple bloque (Applied Biosystems), y los productos de amplificación fueron revelados por electroforesis en geles de agarosa preparados al 2,5 %, teñidos con SYBR™ Safe DNA Gel stain y visualizados con el equipo Axygen® Gel Documentation System y fotodocumentados con Axygen Imaging.

La PCR para la amplificación de cada transcrito de fusión se realizó por separado para cada mutación analizada en este estudio. Las reacciones fueron llevadas a cabo siguiendo las condiciones descritas a continuación: 95 °C durante 30 segundos, seguido de 35 ciclos de amplificación a 94 °C por 30 segundos, 65 °C por 60 segundos y 72 °C por 60 segundos, terminando con una extensión final a 72 °C por 5 minutos.

Los cebadores empleados para la amplificación de los genes de fusión *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNXIT1* *BCR/ABL p190* y *BCR/ABL p210*, se encuentran descritos en el Cuadro 1. La primera y segunda ronda de amplificación fueron llevadas a cabo bajo las mismas condiciones de reacción descritas previamente.

Se incorporaron en la PCR anidada, controles positivos (pacientes con la mutación en estudio), controles sanos (individuos sin la patología) y controles negativos (sin templado). Los productos amplificados por RT-PCR anidada fueron evaluados a través de electroforesis en geles de

agarosa al 2,5 % teñidos con SYBR™ Safe DNA Gel stain, visualizados con el equipo Axygen® Gel Documentation System y fotodocumentados con Axygen Imaging.

6. Purificación de productos y secuenciación automatizada

Los productos de RT-PCR anidada obtenidos por separado para cada mutación analizada en este estudio, con los cebadores previamente mencionados en el Cuadro 1, fueron purificados empleando el Kit comercial FavorPrep GEL/PCR Purification Mini Kit (Favorgen Biotech Corp). Para ello se cortó, con ayuda de un bisturí, la banda de amplificación visualizada en el gel de agarosa y se transfirieron aproximadamente 300 mg de gel a un tubo estéril de 1,5 mL. El fragmento extraído fue solubilizado en 500 μ L de buffer de lisis FADF provisto en el kit y homogenizado brevemente con ayuda de un vórtex. La mezcla homogenizada fue incubada durante 10 minutos a 55 °C, agitándola cada 2 minutos durante la incubación para favorecer la completa disolución del gel en el buffer. La mezcla fue transferida a una columna de filtración FADF, la cual fue colocada en un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL y centrifugada a 12 000 rpm (12 879 g) durante 30 segundos. Tras este proceso, el sobrenadante fue descartado. La columna fue lavada con 750 μ L de buffer de lavado complementado con solución de etanol, y centrifugada a 12 000 rpm (12 879 g) durante 30 segundos. Para favorecer el completo secado de la columna e incrementar la pureza de las muestras purificadas, la columna fue centrifugada por 3 minutos adicionales a una velocidad de 18 000 rpm (18 879 g); luego de lo cual fue transferida a un tubo de colección estéril de 2 mL donde se le adicionaron 40 μ L de agua grado biología molecular (IBI), directamente al centro de la membrana de filtración. La columna fue dejada en reposo durante 1 minuto para finalmente realizar la elución del ADN por centrifugación a 18 000 rpm (18 879 g), por 1 minuto adicional. Los productos purificados fueron visualizados con electroforesis en geles de agarosa y posteriormente secuenciados en Molecular Cloning Laboratories (MCLAB), C.A. (San Francisco, EUA) con el empleo de cebadores sentido y antisentido listados en el Cuadro 1.

7. Análisis de secuencias

Las secuencias obtenidas de MCLAB fueron visualizadas y analizadas empleando el software Mega versión X, y alineadas usando el algoritmo ClustalW. Las secuencias consenso obtenidas fueron analizadas y comparadas con secuencias reportadas en GenBank, por medio del programa Basic Local Alignment Search Tool - BLASTN; esto con el fin de evaluar el porcentaje de identidad y cobertura de cada una de ellas.

RESULTADOS

Transcritos de fusión obtenidos con RT-PCR anidada

Los resultados de la amplificación mediante RT-PCR anidada para la detección de los transcritos de fusión para la LMA coincidieron con los obtenidos en la PCR virtual (Cuadro 3).

Tabla 3. Cuadro comparativo de los tamaños del producto amplificado por PCR anidada para cada transcrito de fusión, en comparación con los tamaños obtenido por PCR virtual

Translocación	Tamaño en PCR virtual	Tamaño obtenido por RT-PCR	% cobertura e identidad	N° de acceso GenBank
<i>BCR/ABL</i> variante <i>p190</i>	380 pb	381 pb	100	MH743144.1
<i>BCR/ABL</i> variante <i>p210</i>	360 pb	360 pb	99	MH401089.1
<i>PML/RARα</i>	178 pb	200 pb	100	OK063981
<i>RUNX1/RUNX1T1</i>	260 pb	260 pb	100	OK063978

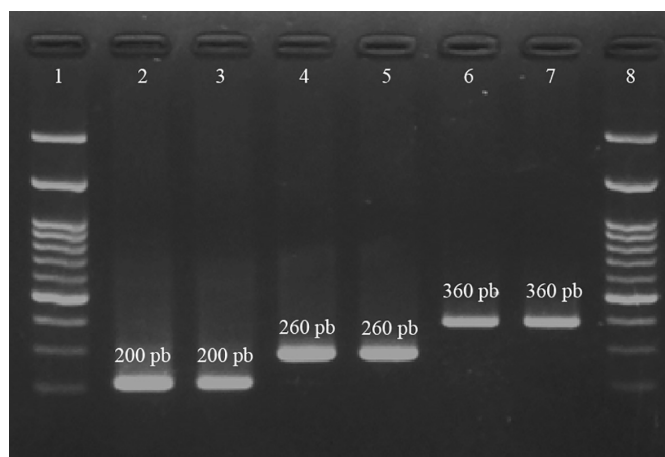


Figura 1. Visualización de los productos de amplificación para los transcritos de fusión del panel LMA. Se visualizan los patrones de bandas obtenidos para cada transcrito de fusión en conjunto con el control positivo de cada translocación. Los controles negativos y sanos para cada transcrito fueron igualmente evaluados. Carril 1 y 8: marcador de tamaño molecular (Promega, 1kb). Carril 2: línea celular NB4, empleada como control positivo para la translocación *PML-RAR α* . Carril 3: paciente seleccionado como control positivo para la translocación *PML-RAR α* (muestra de sangre periférica). Carril 4: línea celular Kasumi-1, empleada como control positivo para la translocación *AML-ETO*. Carril 5: paciente seleccionado como control positivo para la translocación *AML-ETO* (muestra de aspirado de médula ósea). Carril 6: línea celular K562, empleada como control positivo para la translocación *BCR-ABL* variante *p210*. Carril 7: paciente seleccionado como control positivo para la translocación *BCR-ABL*, variante *p210* (muestra de sangre periférica).

La amplificación por RT-PCR anidada de la variante *bcr1* del transcrito de fusión *PML/RAR α* reveló la presencia de una banda cercana a los 200 pares de bases (pb) aproximadamente

(Figura 1). Este tamaño es cercano al que se obtuvo de 178 pb mediante la PCR virtual empleando la secuencia de referencia *bcr1* de *PML/RAR α* (Cuadro 2). La secuencia consenso

obtenida se denominó proteína de fusión *PML/RAR α* y se publicó en GenBank bajo el número de acceso OK063981. Asimismo, se analizó la secuencia consenso con BLASTN y se obtuvo una cobertura e identidad de un 100 % en ambos casos, al comparar la secuencia consenso con otras reportadas (NG_029036.1). Finalmente, se identificó el punto de corte para *PML-RAR α -Bcr1* en los exones 6 y 3 de las secuencias de *PML* y *RAR α* (NM_033238.3 y NM_000964.4), respectivamente, y se confirmó la presencia de la variante *bcr1* de *PML/RAR α* .

En relación con la amplificación del transcrito de fusión *RUNX1/RUNX1T1*, reveló una banda de 260 pb aproximadamente (Figura 1), cuyo tamaño se corresponde con el obtenido mediante la PCR virtual (260 pb) empleando la secuencia de referencia para los genes *RUNX1* y *RUNX1T1* (Cuadro 2). La secuencia consenso obtenida se denominó proteína de fusión *RUNX1/RUNX1T1* y fue publicada en GenBank bajo el número de acceso OK063978. Adicionalmente, se analizó la secuencia consenso con BLASTN y se obtuvo una cobertura e identidad de un 100 % en ambos parámetros, en relación con otras secuencias para el gen *RUNX1* y *RUNX1T1* reportadas (MG551956.1, MG551955.1, KJ189470.1). De igual manera, se identificó el punto de corte para la proteína de fusión *RUNX1/RUNX1T1* en el exón 5 de *RUNX1* (NM_001754.5) y en el exón 2 de *RUNX1T1* (NM_004349.4).

La amplificación por RT-PCR anidada para la detección de la variante *p190* del transcrito de fusión *BCR/ABL* reveló la presencia de una banda de 380 pb aproximadamente (Figura 1), cuyo tamaño es cercano al que se obtuvo de 381 pb mediante la PCR virtual con el empleo de la secuencia de referencia de la variante *e1a2* (Cuadro 2). La secuencia consenso obtenida con Mega X se denominó proteína de fusión *BCR-ABL* variante *p190* y se publicó en GenBank bajo el número de acceso MH743144.1. Posteriormente, con BLASTN se obtuvo una cobertura e identidad del 100 % al comparar *FJC-BCR-ABL-p190* con otras secuencias publicadas (AF113911). Asimismo, se identificó el punto de corte de la secuencia consenso en el exón 1 de *BCR* (NM_021574.3) y exones 1 y 2 de *ABL* (NM_007313.2), respectivamente, confirmando la variante *e1a2* de *BCR/ABL1*.

El análisis para la detección de la variante *p210* del transcrito de fusión *BCR/ABL* evidenció una banda de aproximadamente 360 pb (Figura 1), coincidiendo con el tamaño de 360 pb que se obtuvo por la PCR virtual al emplear la secuencia de referencia de la variante *b3a2* (Cuadro 2). La secuencia consenso obtenida con Mega X se denominó *BCR-ABL* variante *p210* y se publicó en GenBank con el número de acceso MH401089.1. La secuencia consenso se analizó con BLASTN y se obtuvo una cobertura e identidad del 99 %, al comparar la secuencia consenso con otras reportadas para la variante *b3a2* de *BCR/ABL* (AJ131466.1, M25946.1, EU216071.1). Finalmente, se identificó el punto de corte de *FJC-BCR-ABL1-p210* en el exón 14 de *BCR* (NM_004327.4) y exón 2 de *ABL* (NM_007313.2), respectivamente, con lo que se confirmó la presencia de la variante *b3a2* de *BCR/ABL*.

DISCUSIÓN

La identificación de las mutaciones en LMA ha facilitado la discriminación a nivel biológico y clínico de la enfermedad en distintos subtipos, y ha permitido mejorar la predicción de los diagnósticos, así como las opciones de tratamiento para los pacientes (1,25). La detección de mutaciones genéticas en LMA ha ocasionado que la supervivencia de los pacientes con la enfermedad haya incrementado hasta el 63 % en la última década (26).

Contar con una combinación de técnicas altamente sensibles y específicas como RT-PCR anidada, capaz de detectar de manera eficaz y rápida algunas de las mutaciones más comunes en pacientes con LMA, tales como t(15;17), t(8;21) y t(9;22), es de gran importancia. Estudios similares demuestran que la RT-PCR anidada es una combinación de técnicas de biología molecular que se continúa empleando para la detección de dichas mutaciones en pacientes con la enfermedad (27-30).

La sensibilidad y eficacia de la RT-PCR anidada depende en gran parte de los cebadores utilizados (31). Múltiples estudios a nivel internacional han descrito la importancia de la

validación de los cebadores para su uso en RT-PCR anidada (32,33). Para dicha validación, una de las técnicas de laboratorio más empleada es la secuenciación, la cual permite la identificación de genes y variantes (17). La secuenciación por el método de Sanger es la técnica estándar de oro, que proporciona la información definitiva para confirmar las variantes de pequeño tamaño mediante el uso de herramientas bioinformáticas (17,32).

En este trabajo se estandarizó la técnica de PCR anidada, y se validaron y confirmaron los cebadores que se emplean en la detección de las mutaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1* y *BCR/ABL* en pacientes con LMA, a través de la secuenciación por Sanger de los productos de RT-PCR anidada de dichas translocaciones y el empleo de programas bioinformáticos.

En el caso de *PML/RAR α* , los cebadores permitieron detectar la variante *bcr1*, siendo esta una de las variantes encontradas con mayor frecuencia en pacientes con LPA en una proporción de 55 % (34,35). Un diagnóstico temprano de *PML/RAR α* es de suma importancia, ya que gran parte de los pacientes con LPA *de novo* entran en remisión de la enfermedad al ser tratados con ATRA (36). Para *RUNX1/RUNX1T1*, se logró la detección del transcrito de interés que concuerda con lo descrito en la literatura (37). La fusión del gen *AML1 (RUNX1)*, esencial para una hematopoyesis normal con el gen correpresor transcripcional *ETO (RUNX1T1 o MTG8)*, deriva en una proteína anormal con múltiples efectos en la proliferación, diferenciación y viabilidad de las células leucémicas. La presencia de esta alteración molecular en los pacientes con LMA, le confiere particularidades clínicas y biológicas que han permitido caracterizarlos como LMA con anomalías genéticas recidivantes (9). La detección temprana de este transcrito de fusión resulta vital en términos del porcentaje de supervivencia y respuesta al tratamiento en pacientes positivos para esta translocación. Por último, se detectaron las variantes *p190* y *p210* de *BCR/ABL1*, consideradas como las anomalías genéticas más comunes en los pacientes con leucemia y que se encuentran asociadas a todos los tipos de leucemia, incluyendo LMA (38, 39).

Es importante resaltar que existen varios estudios a nivel mundial sobre *PML/RAR α* ,

RUNX1/RUNX1T1 y *BCR/ABL*, en los cuales se secuencian los productos de RT-PCR anidada obtenidos para confirmar la especificidad de la reacción (40-43). En este sentido, las secuencias obtenidas en este trabajo fueron publicadas en GenBank, aportando información de relevancia para el avance de la investigación científica a nivel mundial. Los trabajos de secuenciación llevados a cabo para la presente publicación fueron realizados con el único fin de comprobar y validar la especificidad de los cebadores empleados en la Unidad y reportados previamente en la literatura; con lo cual, no es necesario incluir la secuenciación de los productos de amplificación como parte del protocolo de rutina para pruebas de diagnóstico y detección molecular de oncogenes en laboratorios de biología molecular.

En resumen, los cebadores previamente descritos en la literatura y utilizados en la UDM-FJC para la detección de las mutaciones t(15;17), t(8;21) y t(9;22), presentan una alta especificidad y eficiencia, y pueden ser utilizados para el diagnóstico de las mutaciones más comunes en pacientes con LMA.

La metodología estandarizada en esta Unidad resulta de muy bajo costo en comparación con los diversos estuches comerciales disponibles en el mercado actualmente, lo que permite disminuir y optimizar el uso de recursos en los laboratorios diagnósticos y alcanzar a un mayor número de beneficiarios. De igual manera, mediante esta metodología es posible ajustar y adecuar las condiciones de amplificación con base en los requerimientos de cada laboratorio y los objetivos planteados que se deseen alcanzar.

Finalmente, los resultados obtenidos durante la estandarización de la técnica presentada, permitirán llevar a cabo el desarrollo de una metodología de PCR Multiplex, para la amplificación simultánea de todas las translocaciones evaluadas para el panel de LMA, en muestras de pacientes que acuden a la FJC; permitiendo un mejor uso de recursos, disminuyendo las horas hombre y acortando significativamente el tiempo de respuesta y entrega de resultados, sin comprometer la efectividad y especificidad de la técnica, y garantizando la confiabilidad y precisión de los resultados.

CONCLUSIÓN

En la UDM-FJC se estandarizó la técnica de PCR anidada, y se validó y confirmó que los cebadores notificados por van Dongen y col. en 1999 (17), pueden usarse de manera confiable para la detección de las mutaciones *PML/RAR α* , *RUNX1/RUNX1T1*, *BCR/ABL* variante *p210* y *BCR/ABL* variante *p190* en los casos de pacientes referidos a la Unidad.

La determinación de dichas mutaciones se emplea para el diagnóstico y clasificación molecular de la LMA en la población, lo que contribuye fundamentalmente a la estratificación del riesgo de la enfermedad, y permite brindar al paciente una terapia personalizada que incide de manera importante en sus niveles de sobrevida.

Este estudio sirve como referencia para otros laboratorios de diagnóstico molecular, debido a que se confirma que los cebadores previamente notificados en la literatura y validados por la UDM-FJC, presentan una alta especificidad y eficiencia en la detección de las mutaciones más frecuentes en pacientes con LMA.

Cabe destacar que las secuencias obtenidas y publicadas en GenBank por la UDM-FJC son una referencia de las translocaciones en pacientes con LMA en Venezuela. La proporción de los diferentes tipos de leucemia aguda que prevalecen en el país permite hacer comparaciones con otros países del mundo, en comportamiento y desenlace, lo que proporciona información útil de esta patología.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los servicios de hemato-oncología de los centros de salud en convenio con la FJC y al St. Jude Children's Research Hospital por la donación de las líneas celulares que fueron usadas como controles positivos en el presente estudio. Adicionalmente, los autores extienden un especial agradecimiento a la Dra. Jeismar Carballo por sus importantes aportes en la revisión y edición del manuscrito. El financiamiento de este trabajo fue realizado por la Fundación Jacinto Convit y Jacinto Convit World Organization, Inc.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Lagunas-Rangel FA. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. *Gac Mex Oncol.* 2016;15(3):150-157.
2. Dong Y, Shi O, Zeng Q, Lu X, Wang W, Li Y, et al. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9(14):1-11.
3. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, Ries RE, Lim EL, Alonzo TA, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat Med.* 2018;24(1):103-112.
4. Globocan WHO. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organ Int Agency Res Cancer. Disponible en: <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012>.
5. Pourrajab F, Zare-Khormizi MR, Hashemi AS, Hekmatimoghaddam S. Genetic Characterization and Risk Stratification of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Manag Res.* 2020;12:2231-2253.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405.
7. Wafa A, Moassass F, Liehr T, Al-Ablog A, Al-Achkar W. Acute promyelocytic leukemia with the translocation t(15; 17)(q22; q21) associated with t(1; 2)(q42~43; q11.2~12): A case report. *J Med Case Reports.* 2016;10(1):203.
8. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev.* 2017;31(1):63-76.
9. Garrote SH, Amor VAM, Díaz AC, et al. Gen de fusión AML1-ETO: particularidades en la leucemia mieloide aguda. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(2):98-107.
10. Abreu JC, Fontes RM, Matos JC, Jorge FG, Lima DS. Pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21) variant: What is the value on clinical outcome? *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(5):1890-1893.
11. Schessl C, Rawat VPS, Cusan M, Deshpande A, Kohl TM, Rosten PM, et al. The *AML1-ETO* fusion

- gene and the *FLT3* length mutation collaborate in inducing acute leukemia in mice. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2159-2168.
12. Reikvam H, Hatfield KJ, Kittang AO, Hovland R, Bruserud Ø. Acute myeloid leukemia with the t(8;21) translocation: Clinical consequences and biological implications. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:104631.
 13. Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1211-1221.
 14. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-1918.
 15. Wasserman L. A nested RT-PCR assay to detect BCR/abl. *Molecular Diagnosis of Cancer*. 2004:181-190.
 16. Koo HH. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Korean J Pediatr*. 2011;54(3):106.
 17. Van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia*. 1999;13(12):1901-1928.
 18. Kumar A, Chordia N. In silico PCR primer designing and validation. In: *PCR Primer Design*. Springer; 2015.p.143-151.
 19. Van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, Thermes C. The Third Revolution in Sequencing Technology. *Trends Genet*. 2018;34(9):666-681.
 20. Totomoch-Serra A, Márquez MF, Cervantes-Barragán DE. Sanger sequencing as a first-line approach for molecular diagnosis of Andersen-Tawil syndrome. *F1000Research*. 2017;6.
 21. Godoy M. Estudio molecular de la leucemia mieloide aguda en Venezuela [Tesis Doctoral]. [Caracas, Venezuela]: Universidad Simón Bolívar; 2013.
 22. Ponchel F, Toomes C, Bransfield K, Leong FT, Douglas SH, Field SL, et al. Real-time PCR based on SYBR-Green I fluorescence: an alternative to the TaqMan assay for a relative quantification of gene rearrangements, gene amplifications and micro gene deletions. *BMC Biotechnol*. 2003;3(1):18.
 23. Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990;215(3):403-410.
 24. Sequence Extractor. Disponible en: <https://www.bioinformatics.org/seqext/>
 25. Medrano MDC, Melchor OYL. Diseño, validación y aplicación de un set de primers para la detección de Hepatitis viral A. *Av Investig En Inocuidad Aliment*. 2018;1(1).
 26. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551.
 27. Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willems MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Lancet*. 1998;352(9142):1731-1738.
 28. Jing Y. The PML-RAR α Fusion Protein and Targeted Therapy for Acute Promyelocytic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(4):639-648.
 29. Mohajeri K, Cantsilieris S, Huddleston J, Nelson BJ, Coe BP, Campbell CD, et al. Interchromosomal core duplicons drive both evolutionary instability and disease susceptibility of the Chromosome 8p23. 1 region. *Genome Res*. 2016;26(11):1453-1467.
 30. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-293.
 31. Kalendar R, Muterko A, Shamekova M, Zhambakin K. In Silico PCR Tools for a Fast Primer, Probe, and Advanced Searching. *Methods in molecular biology*. 2017;1620:1-31.
 32. Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre-y postnatal. *Diagnóstico Prenat*. 2012;23(2):56-66.
 33. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood J Am Soc Hematol*. 2000;96(10):3343-3356.
 34. Zhang X, Yang C, Peng X, Chen X, Feng Y. Acute WT1-positive promyelocytic leukemia with hypogranular variant morphology, bcr-3 isoform of PML-RAR α and Flt3-ITD mutation: A rare case report. *Sao Paulo Med J*. 2017;135(2):179-184.
 35. Han J-Y, Kim K-E, Kim K-H, Park J-I, Kim J-S. Identification of PML-RARA rearrangement by RT-PCR and sequencing in an acute promyelocytic leukemia without t(15; 17) on G-banding and FISH. *Leuk Res*. 2007;31(2):239-243.
 36. Biondi A, Rambaldi A, Pandolfi PP, Rossi V, Giudici G, Alcalay M, et al. Molecular monitoring of the myl/retinoic acid receptor-alpha fusion gene in acute promyelocytic leukemia by polymerase chain reaction. *Blood*. 1992;80(2):492-497.
 37. Grinev VV, Migas AA, Kirsanova AD, Mishkova OA, Siomava N, Ramanouskaya TV, et al. Decoding of exon splicing patterns in the human RUNX1-RUNX1T1 fusion gene. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;68:48-58.
 38. Siegele BJ, Nardi V. Laboratory testing in BCR-ABL1-like (Philadelphia-like) B- lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Am J Hematol*. 2018;93(7):971-977.
 39. Zhang JG, Goldman JM, Cross NCP. Characterization of genomic BCR-ABL breakpoints in chronic myeloid

- leukaemia by PCR. *Br J Haematol.* 1995;90(1):138-146.
40. Niemöller C, Renz N, Bleul S, Blagitko-Dorfs N, Greil C, Yoshida K, et al. Single cell genotyping of exome sequencing-identified mutations to characterize the clonal composition and evolution of inv(16) AML in a CBL mutated clonal hematopoiesis. *Leuk Res.* 2016;47:41-46.
 41. Corradi B, Fazio G, Palmi C, Rossi V, Biondi A, Cazzaniga G. Efficient detection of leukemia-related fusion transcripts by multiplex PCR applied on a microelectronic platform. *Leukemia.* 2008;22:294-302.
 42. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: A comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577-e577.
 43. Mu W, Lu H-M, Chen J, Li S, Elliott AM. Sanger confirmation is required to achieve optimal sensitivity and specificity in next-generation sequencing panel testing. *J Mol Diagn.* 2016;18(6):923-932.

Serrapeptasa como coadyuvante anti-inflamatorio posterior a trauma quirúrgico. Estudio experimental

Serrapeptase as an anti-inflammatory adjuvant after surgical trauma. Experimental study

Linda Rincón-Rubio¹, Bernardette Gil-Masroua², Marisela Cemborain-Valarino³, Angelique Bookaman-Salazar⁴, Katiana Gutiérrez Barroso⁵, Carlos Ciangherotti Franco⁶, Enrique López-Loyo⁷

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son muy efectivos para controlar la inflamación y el dolor, pero son lesivos en la mucosa gástrica y en promover el sangrado. En la búsqueda de una alternativa terapéutica mediante el uso de enzimas proteolíticas y antiinflamatorias, en este estudio se evaluó el efecto antiinflamatorio de la serrapeptasa (serratiopeptidasa) versus AINES. Se presenta un estudio experimental, comparativo, transversal, de casos y controles. La muestra está constituida por 10 ratas

de la cepa Sprague-Dawley, a las cuales se les realizó liposucción en el dorso y se le administró tratamiento antiinflamatorio, evaluando y comparando tolerancia, edema local, tiempos de coagulación, características histológicas y estrés oxidativo y nitrosativo. Un grupo fue tratado con la enzima proteolítica y otro con antiinflamatorios no esteroideos. Los resultados demuestran que en el grupo con AINES se produjo una prolongación de los tiempos de coagulación, la inflamación es intersticial, la fibrosis es leve y en cuanto al metabolismo celular, no logra retornar a su estado normal o de reposo; en cambio; en el grupo con serrapeptasa, no hubo prolongación de los tiempos de coagulación, la inflamación es perianexial, lo que induce una reparación fisiológica, la fibrosis

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.10>

ORCID: 0005-0005-3780-9692¹
ORCID: 0009-0006-7027-2425²
ORCID: 0009-0001-2387-0012³
ORCID: 0009-0003-6974-2969⁴
ORCID: 0009-0003-9211-5437⁵
ORCID: 0000-0003-3760-8645⁶
ORCID: 0000-0002-3455-5894⁷

¹Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Directora de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

²Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

³Cirujano plástico, reconstructivo y posbariátrico. Subdirectora de la Unidad de Cirugía Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁴Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁵Cirujano plástico, reconstructivo posbariátrico. Adjunto de la Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela.

⁶Farmacéutico. Doctor en Ciencias. Laboratorio de Neuropeptidos, Jefe del Departamento de Ciencias Biológicas y Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela.

⁷Médico Patólogo, Doctor en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina José María Vargas, Universidad Central de Venezuela, Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Urológico San Román, Caracas. Venezuela.

Correspondencia: Linda Rincón-Rubio. Unidad de Cirugía Plástica y Posbariátrica. Caracas, Venezuela. E-mail: plasticabariatrica@gmail.com

Recibido: 19 de agosto 2023
Aceptado: 23 de agosto 2023

es moderada asegurando promoción del colágeno y en cuanto al metabolismo celular, se logra en menor tiempo que retorne a su estado normal o de reposo. Nuestros hallazgos indican que la serrapeptasa tiene características antiinflamatorias y de analgesia. Realiza una reparación fisiológica a nivel celular, con promoción del colágeno controlando la inflamación, logrando un equilibrio de homeostasis entre el estrés oxidativo y nitrosativo, convirtiéndolo en un cicatrizante natural.

Palabras clave: *Liposucción, agentes anti-inflamatorios, estrés oxidativo, estrés nitrosativo.*

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are very effective in controlling inflammation and pain, but they are harmful to the gastric mucosa and promote bleeding. In the search for a therapeutic alternative using proteolytic and anti-edematous enzymes, in this study, the anti-inflammatory effect of serrapeptase (Serratia peptidase) versus NSAIDs was evaluated. An experimental, comparative, cross-sectional, case-control study is presented. The sample consisted of 10 rats of the Sprague-Dawley strain, to which liposuction was performed on the back and anti-inflammatory treatment was administered, evaluating and comparing tolerance, local edema, coagulation times, histological characteristics, and oxidative and nitrosative stress. One group was treated with the proteolytic enzyme and the other with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Our results demonstrate that in the group with NSAIDs, there was a prolongation of the coagulation times, the inflammation is interstitial, the fibrosis is mild and in terms of cellular metabolism, it cannot return to its normal or resting state; instead; in the group with serrapeptase, there was no prolongation of coagulation times, inflammation is periadnexal, which induces physiological repair, fibrosis is moderate, ensuring promotion of collagen and in terms of cell metabolism, it is achieved in less time than return to its normal or resting state. Our results indicate that serrapeptase has anti-inflammatory and analgesic characteristics. It performs physiological repair at the cellular level, promoting collagen, controlling inflammation, and achieving a balance of homeostasis between oxidative and nitrosative stress, making it a natural healing agent.

Keywords: *Liposuction, anti-inflammatory agents, oxidative stress, nitrosative stress.*

INTRODUCCIÓN

Todo traumatismo ejercido sobre los tejidos genera diferentes tipos de mecanismos que biológicamente el organismo activa para intentar contener y reparar el daño. Existe el traumatismo accidental y también el traumatismo o trauma quirúrgico. Podemos clasificar los traumatismos en: mecánicos tales como contusiones, heridas, fracturas y cirugías, en físicos como el calor, frío, electricidad y radiaciones) y los traumatismos químicos. Una vez que el agente traumático se manifiesta, la energía que produce en el sitio activa una respuesta local que se traduce en “inflamación” por los diversos mediadores bioquímicos locales que se activan. Dependiendo del tipo e intensidad del trauma, la respuesta puede ser sistémica y presentarse entonces manifestaciones clínicas diversas (1).

La inflamación aguda constituye una respuesta natural, de carácter protector, que pretende librar al organismo de la causa inicial de la lesión celular y de las consecuencias que esta provoca. Luego de una lesión celular, comienza una cascada compleja de interacciones bioquímicas y celulares, mediadas por la actividad de múltiples agentes bioquímicos, que provocan cambios en la microvasculatura, así como un aumento de leucocitos en la zona de la lesión, y finalmente los signos de la respuesta inflamatoria aguda. Un mediador importante que aparece en el sitio lesionado es el óxido nítrico (NO), liberado en este caso por células endoteliales en respuesta al estímulo lesivo. Su acción principal es la vasodilatación a través de la relajación del músculo liso vascular. Además de las células endoteliales es también producido por neuronas específicas y macrófagos. El NO se sintetiza a partir de L-arginina, oxígeno molecular, nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) y otros cofactores, por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). La NOS endotelial es activada rápidamente por el aumento del calcio citosólico (2).

Los radicales libres derivados del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS) son moléculas muy reactivas que pueden reaccionar con las macromoléculas de la célula y provocarle un daño irreversible. Cuando en la célula ocurre un desequilibrio entre agentes prooxidantes y

sistemas antioxidantes, se genera un proceso conocido como estrés oxidativo y estrés nitrosativo, que se distingue por exceso de especies reactivas llamadas radicales libres (principalmente derivadas del oxígeno y del nitrógeno), o por la disminución en los mecanismos de eliminación de radicales libres, llamados antioxidantes. El estrés oxidativo mediante la reducción de moléculas antioxidantes o por la modificación de la actividad de las enzimas antioxidantes como la catalasa, puede detectarse en la célula a través de la cuantificación de los productos de las reacciones oxidativas que tienen los radicales libres con las macromoléculas como son los lípidos, las proteínas, los ácidos grasos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos (ADN y ARN), que son capaces de dañar su estructura y su función biológica (3). La peroxidación lipídica ocurre en las membranas biológicas, como las membranas celulares, las mitocondriales y el retículo endoplásmico. Los ácidos grasos poliinsaturados que se encuentran en las membranas biológicas son especialmente vulnerables a la oxidación debido a que tienen en su estructura dobles enlaces de tipo C=C, lo que hace que sean extremadamente sensibles a la agresión de los radicales libres derivados del oxígeno y las especies reactivas no radicales. El proceso que resulta del ataque a los lípidos de membrana por parte de los radicales libres derivados del oxígeno se conoce como peroxidación lipídica o lipoperoxidación y tiene como producto final al malondialdehído (MDA). Durante el estrés oxidativo la catalasa estará disminuida y la peroxidación lipídica aumentada (2).

La acción oxidativa del óxido nítrico y el hecho que puede formar un oxidante altamente poderoso como el peroxinitrito (ONOO^\cdot) al unirse con el radical O_2^\cdot , se ha vinculado invariablemente al estrés oxidativo con el estrés nitrosativo, que es un término que denota el exceso de radicales libres derivados del nitrógeno. Debido a que los radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno se originan naturalmente durante los procesos metabólicos de la célula; ésta ha desarrollado diversos mecanismos de protección que previenen su formación o promueven la detoxificación como los antioxidantes. Un antioxidante es una estructura molecular capaz de prevenir o evitar la oxidación de otra molécula, ya sea por interacción y estabilización de especies reactivas o por la

transformación de éstas en configuraciones más estables y de reactividad reducida. Los antioxidantes representan un grupo variado de elementos que tienen una función homeostática de gran importancia, como es el control de las concentraciones fisiológicas de radicales libres, manteniéndolos por debajo de sus umbrales citotóxicos. Los antioxidantes biológicos pueden dividirse en dos grandes grupos de moléculas: a) las que tienen una estructura compleja y elevado peso molecular, que constituyen el grupo de las enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, las cuales actúan en sincronización para reducir o eliminar eficientemente a los radicales libres y transformarlos en agua y oxígeno mediante la peroxidación; y b) antioxidantes de menor tamaño y peso molecular, entre los que se encuentran: vitaminas E y C, glutatión reducido (GSH), ácido úrico, carotenos, compuestos fenólicos, entre otros (2,3).

El método de Griess es una prueba química que detecta la presencia de nitritos orgánicos (óxido nítrico). El nitrito es detectado de una muestra que contenga NO_2^- (ion nitrito) con el reactivo de Griess. Cuando se agrega el ácido sulfanílico, los nitritos forman una sal de diazonio y cuando se agrega la α -naftilamina, se desarrolla un color rosado siendo positiva la prueba (4). El método de Lowry es un método colorimétrico de valoración cuantitativa que usa una curva de calibración de las proteínas. A la muestra se añade un reactivo que forma un complejo coloreado con las proteínas, siendo la intensidad de color proporcional a la concentración de proteínas, según la Ley de Lambert-Beer. Consiste en dos reacciones: 1. Reacción de Biuret: formación de un complejo coloreado entre el Cu^{2+} y los grupos NH de los enlaces peptídicos en medio básico. La intensidad de coloración es directamente proporcional a la cantidad de proteínas (enlaces peptídicos) siendo la reacción bastante específica y la turbidimetría mide la turbidez resultante de la precipitación de las proteínas. Se recomienda para la cuantificación de proteínas en preparados muy concentrados (por ejemplo, en suero). 2. Reacción de Folin: característica de los grupos $-\text{OH}$ reductores de los aminoácidos tirosina y triptófano que, junto con los complejos Cu^{+2} , reducen el reactivo de Folin generando un color azul (5). Una de las técnicas para determinar

la actividad enzimática de la catalasa (CAT) es la espectrofotométrica. El método de Aebi se fundamenta en la descomposición de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) catalizada por la enzima catalasa en buffer fosfato 50 mM pH 7,0 a 240 nm durante 1 minuto, expresada en: U CAT/mg proteína. Para determinar la actividad de la enzima se cuantifica en base a las diferencias en la disminución de la absorbancia por unidad de tiempo, debido a la disminución de H_2O_2 con respecto a una muestra con blanco (6,7).

Cuando ejercemos un trauma quirúrgico tratamos de minimizar las consecuencias tanto locales como sistémicas, sin embargo, siempre aparecerán efectos adversos que deben ser tratados durante el periodo trans y post operatorio. Durante la cirugía se puede controlar la respuesta local y sistémica con una dosis única de esteroides y durante el post operatorio se utilizan comúnmente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los AINES son muy efectivos para controlar la inflamación y el dolor, pero el mismo mecanismo de acción que los hace potentes, los hace lesivos en la mucosa gástrica y en promover el sangrado. El mecanismo de acción de los AINES consiste en bloquear varias enzimas que son responsables de producir "prostaglandinas" y las prostaglandinas justamente se producen como respuesta biológica ante el trauma. Al bloquear todas las enzimas (COX, COX-1 y COX-2), se bloquean las prostaglandinas que promueven el dolor, la fiebre y la inflamación, pero también se bloquean las prostaglandinas que protegen la mucosa gástrica y las plaquetas (enzima COX-1). Por ello su uso puede ocasionar lesión de la mucosa gástrica y sangramiento (8).

En cirugía plástica cuando se ejerce un trauma quirúrgico a través de heridas, es posible controlar a visión directa la coagulación, se puede preservar estructuras selectivamente, por ejemplo; la fascia y así preservar los linfáticos y favorecer el drenaje local. Igualmente se pueden enfriar los tejidos con soluciones frías y se puede usar puntas no conductoras para disminuir el calor que emite la punta de electrocauterio. Todo ello puede favorecer y controlar al agente traumático. Sin embargo, ante un trauma cerrado, como lo es la liposucción, donde sin tener un campo quirúrgico abierto, se ejerce energía traumática no controlada, se hace más difícil minimizar el efecto local de respuesta. Existen métodos diversos para

realizar la lipoescultura que minimizan la energía traumática, sin embargo, en menor o mayor grado la inflamación, las equimosis y los hematomas, aparecen. El uso de AINES para controlar esos síntomas en este tipo de trauma asociado a lipoescultura no es tan efectivo. Sumando los posibles efectos adversos, nos pueden resultar más perjudiciales que beneficiosos (9). Por otro lado, el uso de esteroides como antiinflamatorio en el post operatorio de manera sistemática, traería también más efectos adversos que sumarían más complicaciones en el paciente. En la búsqueda de alternativas terapéuticas, se encontró que existen enzimas proteolíticas y antiedematosas, provenientes del gusano de seda, para uso médico en cirugías maxilofaciales, otorrinolaringología y traumatología, principalmente en Europa y China desde los años 70 (10,11). La serrapeptasa o serratia peptidasa, es una proteasa con función de enzima proteolítica, obtenida de enterobacterias no patógenas del género *Serratia*, familia Enterobacteriaceae. Es una proteína y endopeptidasa natural, con un peso molecular de 60 daltons. La serrapeptasa modula proteínas específicas de la fase aguda del proceso inflamatorio, actuando sobre tejido dañado o muerto no sobre tejido sano (12).

El mecanismo de acción es reducir la respuesta de C3 y C4 del complemento, incrementar la opsonización de las proteínas (alfa-H5-glicoproteína), reduciendo las concentraciones de haptoglobina, que es una proteína captadora que inhibe la proteasa lisosómica. Se une a las macroglobulinas plasmáticas para transportarse hacia la zona donde exista el proceso de daño tisular y disminuye los procesos locales que generan "inflamación", sin afectar tejido sano. Otra importante característica de la serratia peptidasa es su efecto sobre el dolor, la enzima actúa inhibiendo la liberación de aminas inductoras de dolor, como la bradicinina del tejido inflamado (10,11). Por lo tanto, puede ofrecer ventajas importantes que nos pueden aportar beneficios en el manejo post quirúrgico del dolor y la inflamación. Esta peptidasa induce fragmentación de agregados de fibrina y reduce la viscosidad de los exudados, facilitando así el drenaje de estos productos de la respuesta inflamatoria y promoviendo así el proceso de reparación de tejidos, con una resolución rápida del proceso inflamatorio (11,13,14).

Es importante ofrecerle al paciente un postoperatorio adecuado en cuanto a las variables que podamos controlar. El edema posterior al trauma quirúrgico después de liposucción trae como consecuencia diversos grados de respuesta inflamatoria como mecanismos biológicos normales que debemos ayudar a minimizar para una mejor y más rápida recuperación del paciente. Por lo tanto, en el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia y tolerabilidad de la Serratia Peptidasa (serrapeptasa) comparada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y con controles, en el tratamiento de procesos inflamatorios posterior a la realización de liposucción, en un modelo experimental con ratas de la cepa *Sprague-Dawley*. Para ello se procedió a 1. Observar la tolerancia en el uso por vía oral, de la serrapeptasa, de antiinflamatorios no esteroideos y controles en la simulación de un proceso inflamatorio quirúrgico, en modelos experimentales; Medir el desarrollo del edema local, evaluando el cambio de volumen y peso en los tres grupos experimentales, 3. Evaluar y comparar los tiempos de coagulación de los 3 grupos experimentales; 4. Analizar las características histológicas de los grupos; 5. Evaluar el estrés oxidativo y estrés nitrosativo mediante la cuantificación de marcadores bioquímicos en los 3 grupos experimentales.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRAS

Se trata de un estudio experimental, comparativo, transversal, de casos y controles. La muestra está compuesta por 10 ratas de la cepa *Sprague-Dawley* con peso entre 300 y 650 g, a las cuales se realiza liposucción en el dorso y se les administra tratamiento antiinflamatorio, dividiendo la muestra en 3 grupos: grupo 1 control, grupo 2 tratados con AINES y grupo 3 tratados con serrapeptasa. Este estudio fue realizado en el Instituto de Cirugía Experimental del Instituto Anatómico José Izquierdo en la Universidad Central de Venezuela, entre enero y diciembre 2020.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se emplearon 11 ratas de la cepa *Sprague-Dawley*, 8 experimentales y 2 control basal, las cuales fueron colocadas individualmente en jaulas de ratas, y recibieron alimento aglutinado de pastillas medianas para perros (Figura 1).

Se emplearon tablas quirúrgicas, envoplast, material médico-quirúrgico, cánulas #1,8, caja



Figura 1. Disposición de los animales de experimentación.

de instrumental de cirugía menor, solución fisiológica, cefarceína al 1%, pentotal sódico 5 mg, hojillas de bisturí #15, yodopovidona, suturas no absorbibles de nylon 3-0, inyectoras

descartables de 3 mL, agujas 21G y 23G, punch miltex #3 mm, urolab, nevera, estufa (marca Memmert GmbH + Co. KG®, Büchenbach, Germany).

SERRAPEPTASA COMO COADYUVANTE ANTI-INFLAMATORIO

Lo analgésicos usados fueron:

Diclofenac sódico (suspensión 1,8mg/mL)
(0,5 mg/kg BID):

1.1. $0,5 \text{ mg} \times 300 \text{ g} / 1000 \text{ g} = 0,2 \text{ mg}$.

1.2. $0,2 \text{ mg} \times 1 \text{ mL} / 1,8 \text{ mg} = 0,1 \text{ mL BID OD}$
por 10 días.

- Serrapeptasa conservada a 22°C
(suspensión 200 mg/20 000 UI–1 mg/100 UI).
2 concentraciones:

2.1: (5 mg/kg):

a. $100 \text{ UI} \times 5 \text{ mg} / 1 \text{ mg} = 500 \text{ UI/kg}$.

b. $0,300 \text{ kg} \times 500 \text{ UI} / 1 \text{ kg} = 0,5 \text{ mL} / 150 \text{ UI OD}$
por 10 días.

2.2: (10 mg/kg):

a. $100 \text{ UI} \times 10 \text{ mg} / 1 \text{ mg} = 1 000 \text{ UI/Kg}$.

b. $0,300 \text{ kg} \times 1 000 \text{ UI} / 1 \text{ kg} = 1 \text{ mL} / 300 \text{ UI OD}$
por 10 días.

PROCEDIMIENTO

Ratas *Sprague-Dawley* fueron sometidas a simulación de liposucción con 200 pasadas de la cánula, conectada a inyectoras de 20 mL con tranca, en el dorso de estas. Posteriormente se procedió a la administración de antiinflamatorios dividido en 3 grupos:

Grupo 1: control - 2 ratas sin administración de antiinflamatorios (1 C y 2 C).

Grupo 2: 2 ratas a las cuales se le administró Diclofenac Sódico, vía oral, a dosis de 0,2 mL OD x 10 días (3 D y 4 D).

Grupo 3: 6 ratas a las cuales se les administró Serrapeptasa vía oral, subdividido en grupo 2 grupos: S5 y S10. El grupo 3 S5 consta de 3 ratas con dosis de 150 UI OD (0,5 mL) por 10 días (5 S5, 6 S5, 7 S5) y el grupo 3 S10 consta de 3 ratas con dosis de 300 UI OD (1 mL) por 10 días (8 S10, 9 S10, 10 S10). La rata número 11 es usada para la biopsia control de tejido sin trauma ni tratamiento alguno.

El estudio se lleva a cabo en IV etapas:

Etapa I: Día cero.

Se pesaron las 10 ratas (Figura 2) y se midió la circunferencia abdominal pre y postoperatoria con cinta métrica a 8 cm de distancia desde la región retroauricular (Figura 3).

Previo anestesia por vía intraperitoneal con pentotal sódico con una dosis calculada a 0,1 mg/100 g (Figura 4), se rasuró el dorso de las ratas 4 cm horizontal x 3 cm vertical siendo ésta el área quirúrgica en donde se realizó la liposucción (Figura 5).

Bajo medidas de asepsia y antisepsia con yodopovidona, en las 10 ratas se infiltró 4 mL de solución fisiológica con 0,1 de lidocaína al 1%, se esperó 5 minutos, luego se procedió a realizar la liposucción del dorso con cánula #1,8, mediante 200 pasadas de la cánula (50 por cuadrante) y cierre con sutura nylon 3.0 no absorbible (Figura 6). En la rata número 11 (control basal) se tomó una muestra en el dorso para estudio histológico sin trauma. Finalmente, a las 10 ratas de la muestra se les realizó biopsia con punch 3mm (Íntegra®-Miltex®, Fisher Scientific Lab, USA) del tejido post-trauma inmediato (liposucción) (Figura 7).

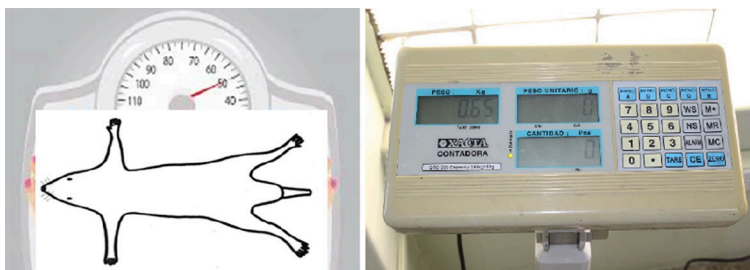


Figura 2. Proceso obtención del peso.

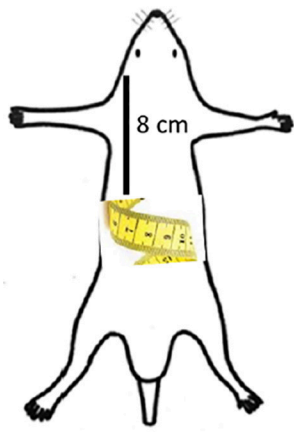


Figura 3. Medición de circunferencia abdominal.

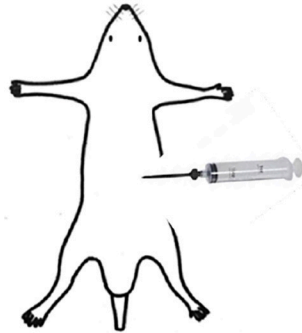


Figura 4. Administración de anestesia por vía intraperitoneal.

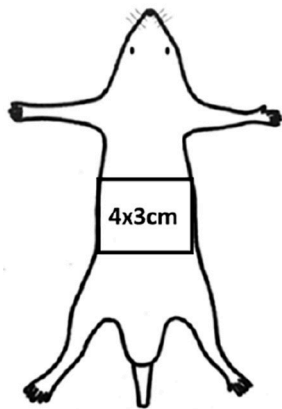


Figura 5. Rasurado del dorso de las ratas.

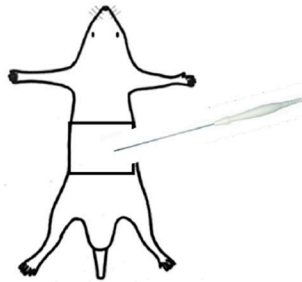


Figura 6. Pasadas de la cánula.

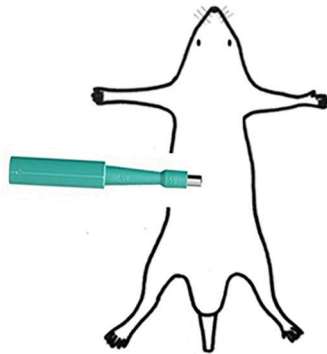


Figura 7. Biopsia con punch 3 mm.

Luego las 10 ratas fueron llevadas al Laboratorio de Neuropeptidos de la Facultad de Farmacia, UCV, para realizarle las pruebas de coagulación. Para ello, se calentaron las ratas (de 2 en 2) a 50°C por 5 a 10 minutos en estufa, para la vasodilatación. Se les extrajo sangre de la cola y se colocó la primera gota en una lámina y se manipuló con una aguja de insulina tomando los minutos hasta la visualización de formación de coágulo. Luego se llenó de sangre los microtainer heparinizados (marca Bio-rad®, California, USA), y se centrifugó usando una centrifuga marca Thermo IEC MicroCL 17R®, USA, se colocaron todas las muestras en hielo, manteniéndolas a una temperatura de 4°C, hasta la cuantificación de los biomarcadores de estrés oxidativo y nitrosativo, mediante la peroxidación lipídica y sus marcadores. Inmediatamente se colocaron las ratas en un área de recuperación para la administración del tratamiento antiinflamatorio.

Etapa II

Los animales experimentales se mantuvieron por un período de 10 días con hidratación y alimentación con la aplicación del tratamiento antiinflamatorio según el protocolo. Se vigiló y registró diariamente el estado general de los animales. El día 5 y 10 se cuantifican los parámetros de peso, medición de circunferencia, la prueba del coágulo y la toma de sangre de la cola para medición de estrés oxidativo, manteniendo las muestras a 4°C.

Etapa III

El día 10 se le realizó biopsia definitiva con punch #3 a las 10 ratas con estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y visualización microscópica en 20X y 40X, en el Servicio de Patología del Urológico San Román en Caracas, Venezuela.

Etapa IV

Las muestras de plasma fueron sometidas a centrifugación en una centrifuga marca Thermo IEC MicroCL 17R®, USA, a 13 000 rpm por 10 minutos. Se realizaron las pruebas de

estrés oxidativo y el nitrosativo, cuantificando marcadores como malondialdehído, óxido nítrico y catalasa. Se determinó la concentración de proteínas tisulares totales mediante el método de Lowry.

El método de Lowry se fundamenta en la reacción de las proteínas con cobre y el reactivo de Folin-Ciocalteu, formándose un complejo coloreado el cual absorbe energía electromagnética a 660 nm. Brevemente, se prepara una mezcla de reacción que consta de carbonato de sodio (Na_2CO_3) al 2 % en hidróxido de sodio (NaOH) 0,1 M; pentahidrato de sulfato de cobre ($\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$) al 1 % y tartrato sódico-potásico al 2 %, en relación 100:1:1. En un tubo se añaden 190 μL de agua destilada, 10 μL del plasma y se agita suavemente. Luego se añade 2mL de la mezcla de reacción, se agita y se mantiene en oscuridad por 10 minutos. Una vez culminado el tiempo, se agregan 200 μL de reactivo de Folin-Ciocalteu (diluido 1:1 en agua destilada, preparado en el momento), se esperan 30 minutos para la formación del color y se lee a 660 nm en un espectrofotómetro. La absorbancia de las muestras se interpola en una curva estándar de albúmina (0-100 μg). Los resultados se expresan como mg de proteína.

El malondialdehído (MDA) es un dialdehído de 3 carbonos altamente reactivo producido a partir de los hidroperóxidos lipídicos, por lo que constituye un indicador importante de peroxidación lipídica. El método se fundamenta en la reacción de una molécula de MDA con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico a un pH entre 2 y 3. El aducto formado exhibe una absorción primaria máxima a 532-535 nm y una secundaria más leve a 245 y 305 nm. Brevemente, 0,2 mL de plasma se le añadió 0,2 mL de sulfato dodecil sódico (SDS) al 8,1%, 1,5 mL de ácido acético al 20 % ajustando a pH 3,5 con hidróxido de sodio (NaOH), y 1,5 mL de solución de ácido tiobarbitúrico al 0,8 % y se completa con 4 mL con agua destilada. Se somete a calentamiento a 95°C en estufa (Memmert®, Alemania) durante 60 minutos. Al finalizar la incubación, las muestras se enfrían en agua-hielo, luego se le agrega 1 mL de agua destilada y 5 mL de una mezcla de n-butanol/piridina a razón de 15:1, luego se mezcla en el vortex-genie 2® (Scientific Industries, USA) centrifugando a 4 000 rpm por 10 minutos. El pigmento rojizo resultante de la reacción se lee

a 532 nm en un espectrofotómetro (Bio-rad®, Microplate Reader, Benchmark, USA).

Para la determinación de óxido nítrico (NO) presente en plasma se empleó el método de Griess. Las muestras fueron desproteinizadas con sulfato de zinc ($ZnSO_4$), añadiendo $50\mu l$ por cada $200\mu l$ de dilución estandarizada, se mezcla y deja actuar por 15 minutos a temperatura ambiente, se centrifuga a 4 000 rpm por 6 minutos, y se separa el sobrenadante. En una microplaca de 96 pozos, se sembraron $100\mu l$ de la muestra en cada pozo, se añadieron $100\mu l$ de una solución de sulfanilamida al 1% en ácido acético al 50 %, y se dejó reaccionar por 20 minutos, hasta la formación de la sal de diazonio. Luego se añadió $100\mu l$ de una solución de n-(1-naftil)-etilendiamina al 1% en ácido acético al 50 % y se esperó 20 minutos. El diazo-compuesto formado bajo las condiciones de la reacción de Griess se cuantificó espectrofotométricamente (Bio-Rad Laboratories, Microplate Reader, Benchmark, USA) a 540 nm. Este sistema detecta dióxido de nitrógeno (NO_2^-) en una gran variedad de líquidos biológicos y experimentales. Los niveles de óxido nítrico (NO) se determinan indirectamente por la conversión en nitritos, principal producto de la degradación de NO que es estable. Para el cálculo se realizó la interpolación sobre una curva patrón de nitrito de sodio (0,1 a $40\mu M$). Los resultados se expresaron en μg de NO/mg de proteína presente en la muestra (n=10).

La catalasa se determinó mediante el método de Aebi, que se basa en la disminución de la absorbancia del H_2O_2 a 230 nm, debido a su degradación por la catalasa presente en la muestra. La actividad de la catalasa se mide por la diferencia en la absorbancia por unidad de tiempo. Esta enzima ejerce dos funciones: 1) actividad catalítica: descomposición de H_2O_2 para producir agua y oxígeno (H_2O y O_2), y 2) actividad peroxídica: la oxidación de los donantes de hidrogeniones H^+ , por ejemplo, metanol, etanol, ácido fórmico, fenoles, con el consumo de 1 mol de peróxido. Brevemente, en una celda de cuarzo se colocó $25\mu L$ de plasma y se adicionó $725\mu L$ de H_2O_2 30 mM e inmediatamente se midió el cambio de absorbancia a 240 nm a los 15 y 30 segundos. De acuerdo con Aebi, se utilizó la constante de reacción de primer orden (k) como la unidad de actividad de la CAT, la cual quedó definida de acuerdo con la siguiente

fórmula: $k = (1/t) (2,3 \times \log A1 / A2)$, donde t es el intervalo de tiempo medido (seg), A1 y A2 son las absorbancias del H_2O_2 en los tiempos t1 y t2. Los resultados se expresaron como k/mg de proteína.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan como la media \pm el error estándar de la media ($X \pm E.E.M.$). Los datos fueron analizados con el programa Prism 8 (GraphPad, San Diego, CA, USA) mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA) o la prueba de t de Student, seguidas por las comparaciones múltiples de la prueba de Bonferroni. Los resultados con valores de $p < 0,05$ fueron considerados como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Etapa I y II

Se observó una buena tolerancia de la administración oral de ambos medicamentos antiinflamatorios (AINES y serrapeptasa al 50 % y 100 %)

En el día 0 se realizó el procedimiento de liposucción en el dorso de las 10 ratas. El tiempo quirúrgico fue de 10,2 minutos de media (5-15 min). El día 0, y los 5 y 10 del procedimiento, se pesaron las ratas y se les midió la circunferencia abdominal con cinta métrica. Los resultados se muestran en el Cuadro 1.

En la rata 1 y 2 (controles) no se produce variación en el peso, pero en la circunferencia abdominal se observa un aumento en ambos controles de 2,75 cm de media (2,5-3 cm) desde el día 0 al día 10.

En la rata 3 y 4 tratadas diclofenac por vía oral, como antiinflamatorio, se observa un incremento del peso de 22,5 gr de media (rango 20-25 g) y un aumento de la circunferencia abdominal de 3cm de media (rango 2,5-3,5 cm) desde el día 0 al día 10.

En la rata 5, 6 y 7 tratadas con serrapeptasa 50 %, se observa que no hay cambio en el peso, pero la circunferencia abdominal aumenta 2,5 cm de media (rango 2-3 cm) desde el día 0 al día 10.

SERRAPEPTASA COMO COADYUVANTE ANTI-INFLAMATORIO

Cuadro 1. Peso y circunferencia abdominal día 0, 5 y 10

Ratas	1 C	2 C	3 D	4 D	5 S5	6 S5	7 S5	8 S10	9 S10	10 S10
Día 0										
Peso	650 g	350 g	350 g	300 g	450 g	350 h	350 g	250 g	300	300 g
Circ. Pre	18 cm	16 cm	16 cm	14 cm	18 cm	14 cm	16 cm	16 cm	14,5 cm	14,5 cm
Circ.Post	18 cm	15 cm	15,5 cm	14 cm	18 cm	13,5 cm	16,5 cm	16 cm	14 cm	14 cm
Día 5										
Peso	500 g	350 g	350 g	300 g	450 g	250 g	350 g	350 g	250 g	300 g
Circ.	20,5 cm	17 cm	16,5 cm	15 g	18,5 cm	14,5 cm	17 cm	18 cm	15,5	16 cm
Día 10										
Peso	500 g	370 g	370 g	325 g	480 g	296 g	380 g	400 g	310 g	340 g
Circ.	20,5 cm	19 cm	18 cm	17,5 cm	20 cm	16 cm	19,5 cm	19 cm	18,5 cm	18 cm

En la rata 8, 9 y 10 tratadas con serrapeptasa 100 % por vía oral, se observa un aumento del peso de 66,6 gr de media (rango 10-150 gr) y un aumento en la circunferencia abdominal de 3,33 cm de media (rango 3-4 cm) desde el día 0 al día 10.

En el Cuadro 2 se presentan los resultados del tiempo de coagulación, expresados en segundos, de la sangre tomada de la cola de las ratas.

Cuadro 2. Tiempo de coagulación: día 0, 5 y 10.

Ratas	1 C	2 C	3 D	4 D	5 S5	6 S5	7 S5	8 S10	9 S10	10 S10
TC seg. Día 0	2,52	2,05	1,35	1,19	1,33	1,48	1,21	1,38	2,35	1,59
TC seg. Día 5	1,30	2,34	2	1,27	2,17	4	0,07	0,26	1,54	1,11
TC seg. Día 10	2,05	1,38	1,57	1,26	0,52	0,52	1,12	1,36	0,43	1,42

En la rata 1 y 2 (controles) en el patrón del tiempo de coagulación presentó una disminución de la formación del coágulo al día 10 de 0,57 seg de media (rango 0,47-0,67 seg). En la rata 3 y 4 (diclofenac) se observa una prolongación del tiempo de coagulación al día 5 de 0,365 seg de media (rango 0,08-0,65seg) y al día 10 de 0,145 seg de media (rango 0,07-0,22 seg).

En la rata 5, 6 y 7 (serrapeptasa 50 %) se evidencia una disminución del tiempo de coagulación al día 10 de 0,62 seg de media (rango 0,09-0,96 seg). En la rata 8, 9 y 10 (serrapeptasa 100 %) hay disminución del tiempo

de coagulación al día 10 de 0,70 seg de media (rango 0,02-1,92 seg).

Etapas III

El día 0 se realiza la biopsia base y al día 10 del posoperatorio se le realiza biopsia definitiva con punch #3 a las 10 ratas para estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y visualización microscópica en 20X y 40X.

La biopsia base es el caso sin cirugía, en la cual no se evidencian lesiones histológicas, se identifica el revestimiento de la piel con cambios

de paraqueratosis y presencia de aislados anexos subcutáneos (Figura 8).

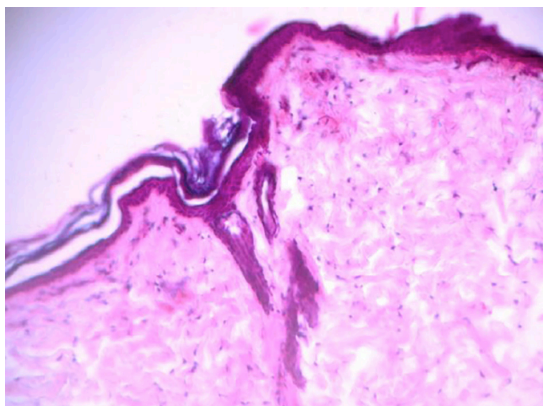


Figura 8. Caso control (sin cirugía): sin lesiones histológicas, identificando el revestimiento de piel con cambios de paraqueratosis y presencia de aislados anexos subcutáneos. HE. 20X.

En los estudios histológicos (biopsias) del día 10 de la muestra, se evidencia que no hubo cambios en la piel (epitelio) en el 100 % de la muestra. Las ratas control presentaron inflamación severa (>50 %) en un 100 % y las que recibieron vía oral antiinflamatorio diclofenac presentaron inflamación leve intersticial (<25 %) en un 100 % (Figura 9). Las ratas que recibieron vía oral antiinflamatorio serrapeptasa, el 67 % (#4 ratas) presentaron inflamación leve perianexial y el 33 % (#2 ratas) presentaron inflamación moderada intersticial y perianexial (25 %-50 %).

Las ratas control y a las que se les administró diclofenac presentan fibrosis leve en un 100 %. Las ratas del grupo de serrapeptasa, el 83% (#5 ratas) presentaron fibrosis moderada y el 17 % (#1 rata) fibrosis leve (Figura 10). El 100 % presentó edema papilar de la dermis. Ninguna presentó lesiones de tejido adiposo ni muscular.

En el grupo de ratas a las cuales se les administró la serrapeptasa por vía oral se evidencia histológicamente una estandarización importante de la fibrosis moderada con promoción de tejido de colágeno en fase de reparación (Figura 11).

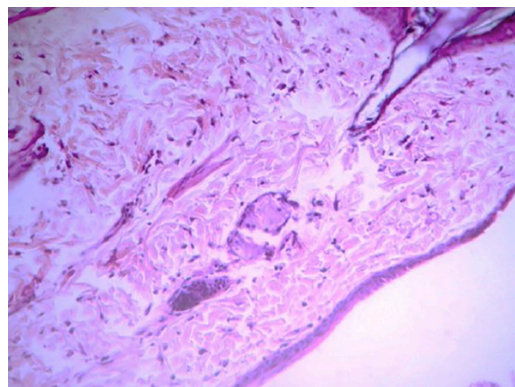


Figura 9. Diclofenac: se identifica inflamación linfocitaria leve del estroma y fibrosis leve, sin otras alteraciones. HE. 20X.

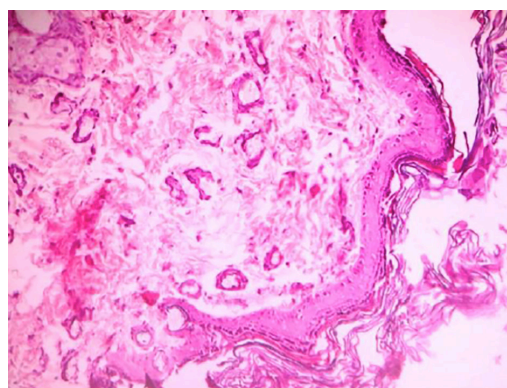


Figura 10. Serrapeptasa. Inflamación leve intersticial, fibrosis y edema moderado del intersticio. HE. 20X.

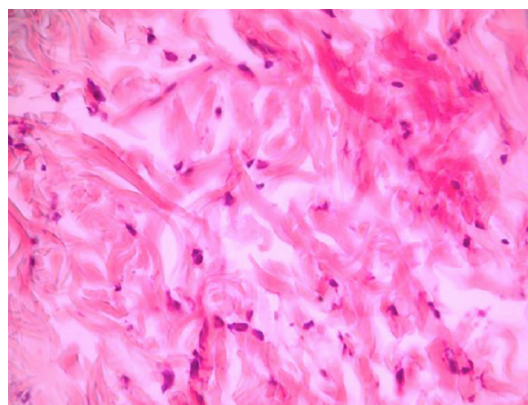


Figura 11. Serrapeptasa: se identifica la proliferación de las fibras colágenas como expresión de cambios reparativos. HE. 40X.

Etapa IV

Peroxidación lipídica mediante la determinación de malondialdehído (MDA) a las 2 horas, semana 1 y semana 2

A las 2 horas del procedimiento y la administración de la primera dosis de tratamiento, en el grupo quirúrgico sin tratamiento, con dosis

de diclofenac y con dosis de serrapeptasa al 50 % aumentó el daño oxidativo demostrado mediante la peroxidación lipídica del malondialdehído. En el grupo de las ratas a las que se les administró serrapeptasa al 100 % a hay una reversión completa, estadísticamente significativa, de la oxidación que fomenta la cirugía, igualándose al grupo basal (sin cirugía) (Figura 12).

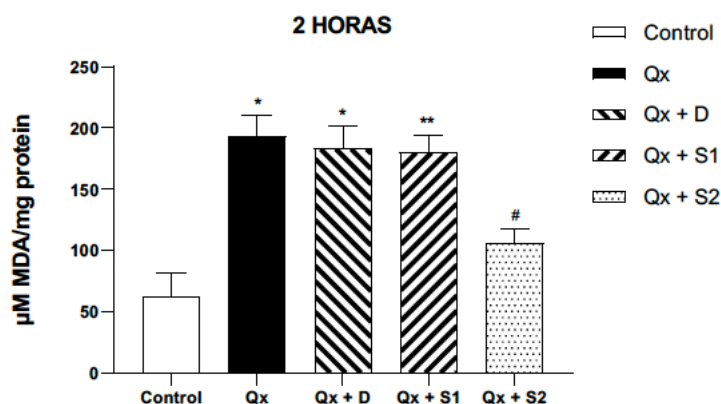


Figura 12. Peroxidación Lipídica (determinación MDA): 2 horas. **p<0,01 y *p<0,05 en relación con el grupo control (base). # p < 0,05 en relación con el grupo quirúrgico.

A la semana 1 en el grupo quirúrgico sin tratamiento se mantiene el daño oxidativo mientras que en los grupos diclofenac y

serrapeptasa, a ambas dosis, el daño oxidativo disminuye (Figura 13).

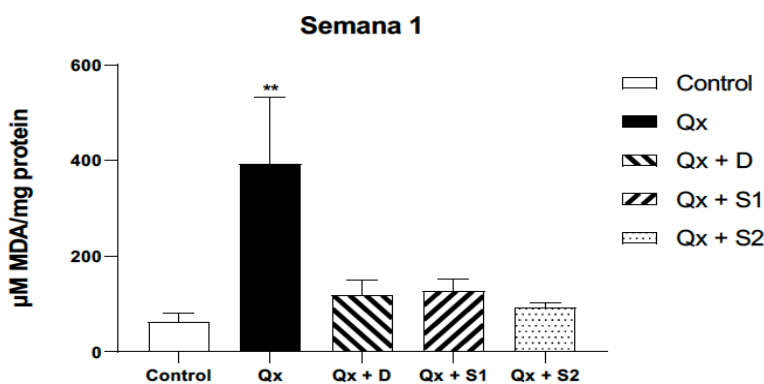


Figura 13. Peroxidación Lipídica (determinación MDA): Semana 1
** p<0,01 en relación con el grupo control

A la semana 2, sigue existiendo estrés oxidativo en el grupo quirúrgico sin tratamiento y en el grupo diclofenac se iguala al basal pero no revierte la oxidación de la cirugía. En cambio, en el grupo de serrapeptasa al 50 % es diferente al basal, pero,

sin embargo, si revierte el daño oxidativo de la cirugía y en el grupo de serrapeptasa al 100 % se revierte completamente el daño oxidativo de cirugía y se iguala al basal (Figura 14).

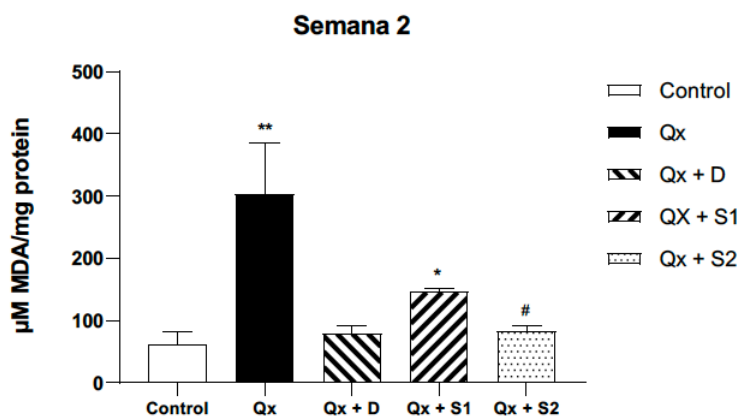


Figura 14. Peroxidación Lipídica (determinación MDA): Semana 2.

** p< 0,01 y *p< 0,05 en relación con el grupo control. # p< 0,05 en relación al grupo Quirúrgico.

Determinación de óxido nítrico expresados nitritos (NO/mg) a las 2 horas, semana 1 y semana 2

A las 2 horas del procedimiento y la administración de la primera dosis de tratamiento, en el grupo quirúrgico sin tratamiento y ambos

grupos de serrapeptasa los nitritos disminuyeron con respecto al control (basal). En el grupo de las ratas a las que se les administró diclofenac se mantuvo igual al grupo basal (sin cirugía) (Figura 15).

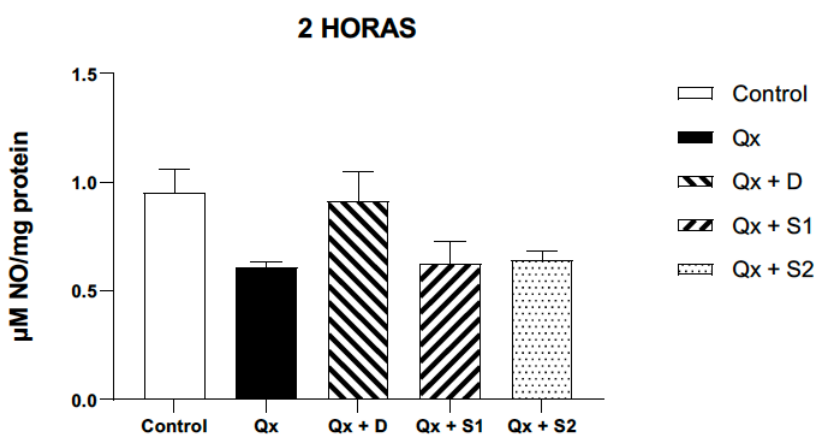


Figura 15. Determinación de nitritos (NO): 2 horas.

A la semana 1, el óxido nítrico en todos los grupos está disminuido con respecto al control basal (Figura 16).

A la semana 2, sigue disminuido el estrés nitrosativo en el grupo quirúrgico sin tratamiento.

En el grupo diclofenac y serrapeptasa al 50 % aumentan los nitritos superando al control basal. En cambio, en el grupo de serrapeptasa al 100 % se revierte completamente el daño nitrosativo de cirugía y se iguala al control basal (Figura 17).

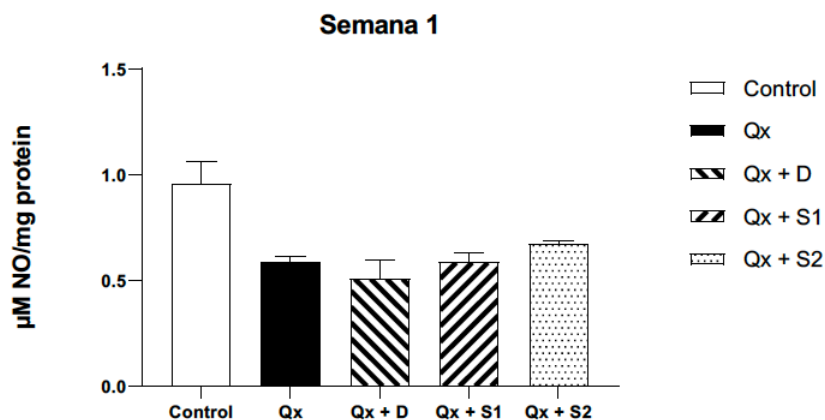


Figura 16. Determinación de nitritos (NO): Semana 1.

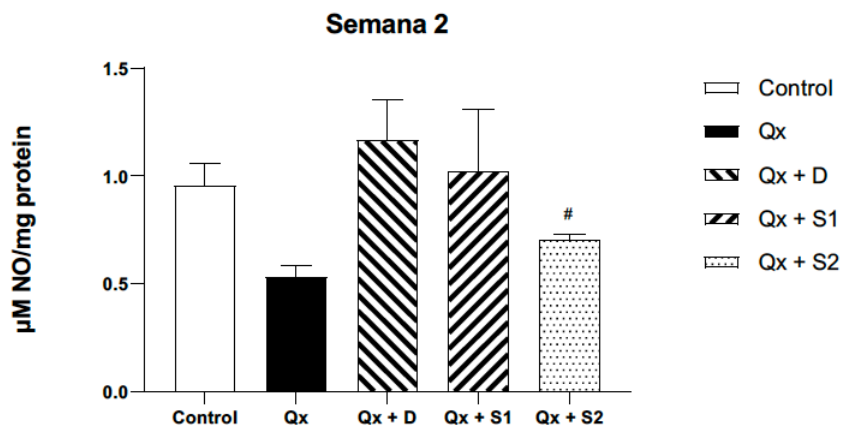


Figura 17. Determinación de nitritos (NO): Semana 2.
p < 0,05 en relación al grupo Quirúrgico.

Determinación de la actividad de la catalasa en plasma (CAT KU/L) a las 2 horas, semana 1 y semana 2

A las 2 horas del procedimiento y la administración de la primera dosis de tratamiento,

en todos los grupos se evidencia una tendencia al aumento, no significativo, de la actividad de la catalasa, comparándolo con el control basal (Figura 18).

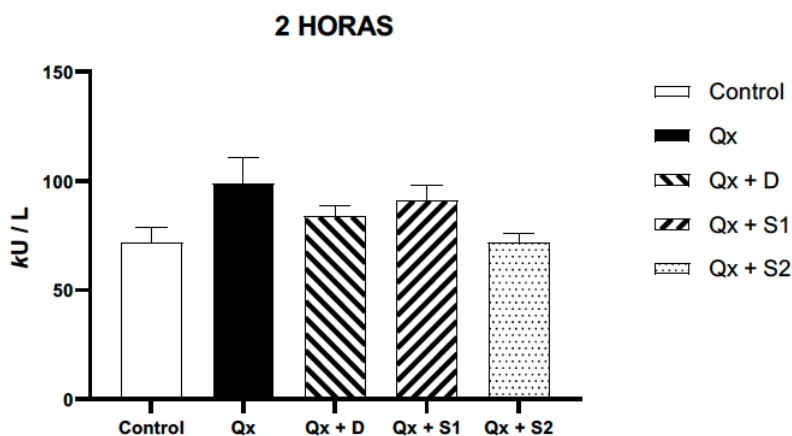


Figura 18. Determinación de actividad de la catalasa (CAT): 2 horas.

A la semana 1, en los grupos de cirugía sin tratamiento, con diclofenac y con serrapeptasa al 50 % se evidencia aumento, no significativo, de la actividad de la catalasa. En el grupo

con serrapeptasa al 100 % se evidencia una disminución de la actividad enzimática de la catalasa (Figura 19).

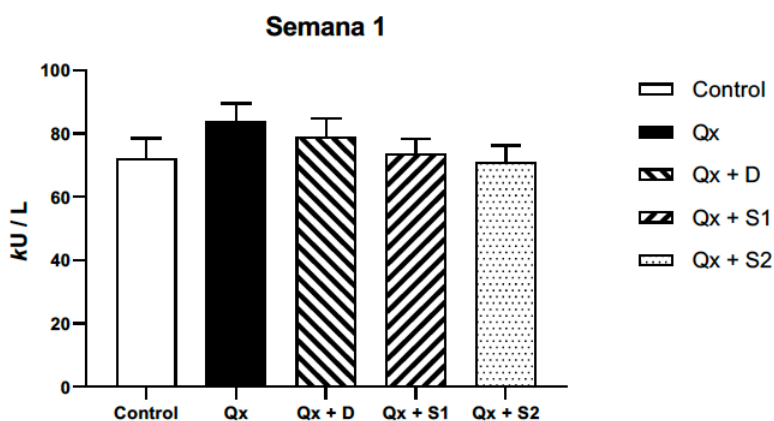


Figura 19. Determinación de actividad de la catalasa (CAT): Semana 1.

A la semana 2, en los grupos de cirugía sin tratamiento, con diclofenac y con serrapeptasa al 50 % se evidencia disminución de la actividad de

la catalasa. En el grupo con serrapeptasa al 100 % se evidencia que la actividad enzimática de la catalasa se iguala al control basal (Figura 20).

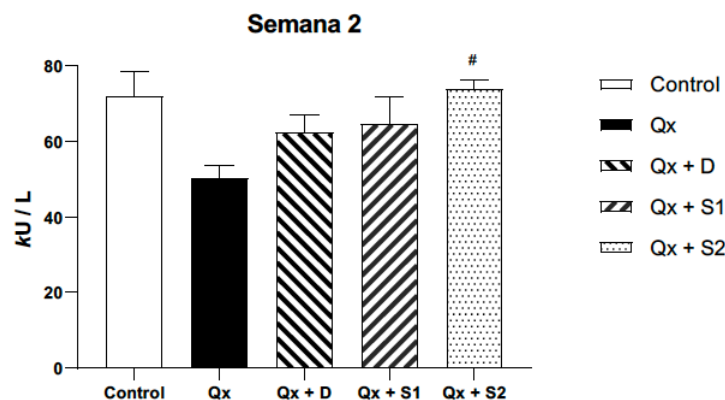


Figura 20. Determinación de actividad de la catalasa (CAT): Semana 2.
$p < 0,05$ en relación con el grupo Quirúrgico

DISCUSIÓN

Cohnheim (1839-1884) utilizó el microscopio para observar las alteraciones iniciales del flujo sanguíneo, el edema posterior al incremento de la permeabilidad vascular y la migración leucocitaria posterior al trauma. Metchnikoff y Paul Ehrlich descubrieron en 1882 que los factores celulares (fagocitos) como los factores séricos (anticuerpos) son imprescindibles para la defensa del cuerpo. Sir Thomas Lewis, estableció el concepto de que diversas sustancias químicas son inducidas localmente por el estímulo de una lesión, llamándolos factores mediadores de la inflamación. Este concepto de mediadores químicos de la inflamación es fundamental, dándonos la posibilidad de utilizar fármacos antiinflamatorios (2). La respuesta inmune ocurre cuando las células inmunológicamente competentes se activan en respuesta a organismos extraños o sustancias antigénicas liberadas durante la respuesta inflamatoria aguda o crónica. El resultado de la respuesta inmunitaria del huésped puede ser perjudicial si conduce a una inflamación crónica sin resolución del proceso lesivo subyacente, lo que implica la liberación de múltiples citocinas y quimiocinas, además de una interacción muy compleja de células inmunoactivas (9).

Durante la inflamación, la estimulación de las membranas de los neutrófilos produce radicales libres derivados del oxígeno y otras moléculas reactivas como el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilos (9). En la formación de radicales libres por agentes exógenos o endógenos mediante reacciones metabólicas, el organismo tiende a equilibrar la balanza para evitar el estrés oxidativo mediante la acción de los antioxidantes, como la enzima catalasa (6). Los macrófagos y neutrófilos producen NO y agentes oxidantes en el proceso de inflamación, para regularlo (3).

Los objetivos principales para el tratamiento en el proceso de inflamación son aliviar los síntomas y detener el proceso de daño tisular (9). El uso prolongado de medicamentos antiinflamatorios a menudo conduce a intolerancia gástrica, depresión de la médula ósea y problemas de coagulación. Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroideos actuales, tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los grupos más antiguos, todavía se escapa una solución completamente satisfactoria. La serratiopeptidasa o serrapeptasa, es una enzima proteolítica con propiedades antiinflamatorias, anti-edema y con efectos analgésicos. Algunos autores sugieren que también posee efectos anti-ateroscleróticos, debido a sus propiedades fibrinolíticas y caseinolíticas. La propiedad antiinflamatoria reduce el edema facilitando el drenaje de líquido

de los tejidos. La actividad enzimática disuelve el tejido muerto que rodea la zona lesionada para que la cicatrización se acelere, modificando las moléculas de adhesión que guían a las células inflamatorias a su sitio objetivo de inflamación. La propiedad de analgesia alivia el dolor al inhibir la liberación de aminas que provocan dolor y la propiedad fibrinolítica/caseinolítica descompone la fibrina permitiendo la disolución de coágulos de sangre y placas ateroscleróticas (16). Por lo tanto, fue de interés comparar el efecto antiinflamatorio de la serrapeptasa con el diclofenaco sódico, en 10 animales experimentales a los que se les realiza liposucción (15).

Los hallazgos muestran que no hubo variación en el peso de las ratas controles o tratadas con serrapeptasa al 50 %, desde el día 0 hasta el día 10, mientras que se observó en la tratadas con diclofenac y con serrapeptasa al 100 %, un aumento de peso de 22,5 g y 66,6 g, respectivamente. Por su parte, la circunferencia abdominal en los 4 grupos experimentales (controles, diclofenac y serrapeptasa dosis 50 % y 100 %) mostró un aumento de 2,75 cm, 3 cm, 2,5 cm y 3,33 cm, respectivamente. Estos resultados no arrojaron valores estadísticamente significativos, posiblemente por la dificultad en controlar la cantidad y frecuencia con que el animal se alimenta.

La determinación del tiempo de coagulación, en los controles y ambos grupos de serrapeptasa (50 % y 100 %), mostró una disminución de 0,57 seg, 0,62 seg y 0,70 seg, respectivamente. Mientras que los animales tratados diclofenac como antiinflamatorio se observó prolongación del tiempo de coagulación al día 5 de 0,365 seg al día 10 de 0,145 seg. Esto concuerda con el concepto que el uso de antiinflamatorios no esteroides puede tener afectar con los factores de coagulación, prolongando sus tiempos (8, 9,15).

Nuestros hallazgos muestran en las biopsias del día 10 en las ratas control (sin tratamiento) inflamación severa, mientras que los tratados con diclofenac evidenciaron inflamación intersticial, en tanto los tratados con serrapeptasa la inflamación fue perianexial. Se evidencia con estos resultados el efecto antiinflamatorio eficiente y eficaz de ambos medicamentos reportado previamente en la literatura (9,13,15). La diferencia en la actividad antiinflamatoria

entre los tratamientos (AINES y serrapeptasa), es que la inflamación evidenciada en los grupos con serrapeptasa es perianexial, lo que significa que a nivel celular utiliza los vasos existentes induciendo una reparación fisiológica. En relación con la presencia de fibrosis, las ratas control y a las que se les administró diclofenac presentaron fibrosis leve en un 100 %, mientras que las ratas del grupo de serrapeptasa el 83% presentaron fibrosis moderada y el 17 % fibrosis leve, indicando que la serrapeptasa demuestra que su calidad se debe a la función reparativa que presenta. La estandarización moderada de la fibrosis asegura que exista una promoción del colágeno en fase de reparación, controlando la inflamación. Promueve la fibrosis estándar de manera eficiente, sin crear fibroesclerosis, lo que convierte a la serrapeptasa en un cicatrizante natural, además de su naturaleza antiinflamatoria.

Durante el proceso de inflamación ocurre un aumento del estrés oxidativo (2,3). Nuestros hallazgos apoyan esta posibilidad ya que se observa un aumento de la peroxidación lipídica, determinada por los niveles de MDA, en el grupo de cirugía sin tratamiento antiinflamatorio. Por el contrario, el tratamiento con diclofenac produjo a las 2 horas un aumento del estrés oxidativo, seguido de una disminución hasta igualarse a los valores basales sin llegar a revertir la oxidación de la cirugía. El tratamiento con serrapeptasa al 50 %, produjo efectos similares al diclofenac, sin embargo, si logró revertir la oxidación de la cirugía. Finalmente, el grupo tratado con serrapeptasa al 100 %, se observó una disminución de la oxidación a las 2 horas y revirtiendo completamente el daño oxidativo de la cirugía, lo que significa que tiene un efecto protector sobre la oxidación, logrando en menor tiempo que el metabolismo celular retorne a su estado normal o de reposo.

Durante la inflamación se produce una disminución del estrés nitrosativo. Esto se debe a que el óxido nítrico está en el endotelio vascular y se libera luego de la injuria, disminuyendo rápidamente debido a las reacciones interactivas con las especies reactivas del oxígeno (2,3). Nuestros hallazgos apoyan este concepto, ya que a las 2 horas y la semana 1 del procedimiento y la administración del tratamiento, se observa que los nitritos disminuyeron con respecto al control (basal) en todos los grupos experimentales.

Por su parte, a la semana 2, sigue disminuido el estrés nitrosativo en el grupo quirúrgico sin tratamiento, mientras que los grupos tratados con diclofenac y serrapeptasa al 50 % se observa un aumento de los nitritos superando al control basal, sin lograr control del estrés nitrosativo. Sin embargo, el grupo tratado con serrapeptasa al 100 % se revierte completamente el daño nitrosativo de cirugía y se iguala al control basal, regulando así estrés quirúrgico y el metabolismo celular. El estrés oxidativo y el estrés nitrosativo son contraregulatorios químicamente. Cuando el anión superóxido y el óxido nítrico se encuentran en el medio, reaccionan rápidamente y se convierten en peroxinitrito, por lo tanto, el aumento de uno disminuye el otro (3). Eso explica porque en nuestro estudio ocurre un aumento del estrés oxidativo y una disminución del estrés nitrosativo contrarregulando la injuria.

Cuando hay un daño oxidativo de manera aguda, normalmente la actividad de las enzimas antioxidantes (catalasa), reparan ese estrés oxidativo aumentando su actividad; a su vez cuando el estrés oxidativo disminuye, disminuyen las enzimas, y luego pasan a estado basal, esto mediante la inhibición de la síntesis de la proteína o de la expresión de manera competitiva, alostérica, por receptor o por alguna sustancia endógena como el óxido nítrico (3,17). Esto concuerda con nuestros hallazgos en los que se demuestra que de la actividad catalasa en los cuatro grupos experimentales, indicando que en este tiempo el estrés oxidativo está aumentado. A la semana 1, nuevamente los grupos cirugía sin tratamiento, o tratados con diclofenac y con serrapeptasa al 50 % mantienen el aumento de la actividad de la catalasa, pero en el grupo tratado con serrapeptasa al 100 % se evidencia una disminución de la actividad enzimática de la catalasa; posiblemente al efecto regulatorio del estrés nitrosativo. La enzima catalasa tiene en su centro activo una coenzima (grupo prostético), que tiene un metal (hierro). El óxido nítrico es muy fácil de unirse mediante enlaces químicos con metales, nitrosilando el centro activo de la catalasa disminuyendo su actividad, de manera que ya se sabe que el óxido nítrico endógeno es un regulador de la actividad antioxidante de la enzima (16,17). Finalmente, a la semana 2, en todos los grupos experimentales se evidencia disminución de la actividad de la catalasa,

llegando el grupo tratado con serrapeptasa al 100 % a igualar a los valores del control basal, lo que demuestra la regulación y el equilibrio entre el estrés oxidativo y el estrés nitrosativo.

Es conocido que la lesión tisular induce la inflamación y la respuesta al estrés quirúrgico, que llevan no solo a la recuperación sino también al posible deterioro después de la cirugía. Se forman especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que acompañan a la respuesta inflamatoria y desencadenan vías separadas pero integradas de óxido-reducción que conducen al estrés oxidativo y/o nitrosativo. Un estudio exploratorio de un solo centro investigó los efectos de la cirugía mayor sobre el estrés oxidativo y/o nitrosativo y el estado redox sistémico y sus posibles asociaciones con la morbilidad posoperatoria. Se observó en pacientes sometidos a cirugía mayor hepatobiliar, que el estrés oxidativo y nitrosativo intraoperatorio aumentó, con una elevación concomitante en la capacidad reductora. La formación/metabolismo de óxido nítrico se midió usando monofosfato de guanosina cíclico, nitrito, nitrato y especies nitroso-totales. Concluyeron que el nitrato inicial se asoció inversamente con la morbilidad posoperatoria, y las características de un mal resultado posoperatorio incluyen cambios tanto en el estrés oxidativo como en el metabolismo del óxido nítrico (18).

Estudios como el que se presenta forman parte de investigaciones progresivas que se realizan constantemente para tratar de caracterizar estos fenómenos de tejidos sometidos a cambios estructurales. Recientemente se ha realizado un estudio con nobiletina, medicamento que inhibe el estrés oxidativo/nitrosativo y que además actúa previniendo la neurodegeneración expresada en acumulación de alfa amiloide y déficit cognitivo, por lo cual está dirigido a la Enfermedad de Alzheimer. Se demostró su potencial neuroprotector y antidemencia que se le atribuye en parte a su propiedad antioxidante, antinitrosativa y antiinflamatoria. Esto confirma que este tipo de ensayos forman parte de los retos de la comunidad científica (19).

CONCLUSIÓN

El uso de la serrapeptasa como antiinflamatorio es una opción segura y eficiente. La serrapeptasa

modula proteínas específicas de la fase aguda del proceso inflamatorio, mediante la reducción de la respuesta del complemento y las concentraciones de haptoglobina, transportándose hacia la zona donde exista el proceso de daño tisular y disminuyendo los procesos locales que generan “inflamación”, sin afectar tejido sano. Otra importante característica de la serratina peptidasa es su efecto analgésico, inhibiendo la liberación de aminas inductoras de dolor. Por lo tanto, puede ofrecer ventajas importantes que pueden aportar beneficios en el manejo post quirúrgico del dolor y la inflamación.

Aunado a las características antiinflamatorias y de analgesia de la serrapeptasa, se demuestra que realiza una reparación fisiológica a nivel celular utilizando los vasos existentes, con una promoción del colágeno controlando la inflamación, así como logrando un equilibrio de homeostasis entre el estrés oxidativo y nitrosativo, convirtiéndolo en un cicatrizante natural. Presentamos este estudio piloto que consideramos podría ser ampliado para superar las limitaciones del número de animales de experimentación utilizados tanto en la fase experimental como en el número de controles a fin de consolidar estos hallazgos para luego considerar su aplicabilidad en humanos, siguiendo estrictamente los protocolos de ensayos clínicos ya conocidos.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Concepto y clasificación de los traumatismos. Contusiones. Síndrome de la onda expansiva. Síndrome de aplastamiento. Disponible en: <https://listadesalud.com/concepto-y-clasificacion-de-los-traumatismos-contusiones-sindrome-de-la-onda-expansiva-sindrome-de-aplastamiento/>
2. Leon Regal ML, Alvarado Borges A, de Armas García JO, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño JA, Cuesta del Sol JA. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Rev Finlay*. 2015;5(1):47-62.
3. Brown GC. Department of Biochemistry, University of Cambridge, England. Reversible binding and inhibition of catalase by nitric oxide. *Eur J Biochem*. 1995;232:188-191.
4. Prueba de Griess. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Prueba_de_Griess
5. Métodos para el análisis de proteínas. Disponible en: <http://www4.ujaen.es/~esiles/TEMA3PROTEINASalumno.pdf>
6. Huet Breña C. Trabajo de Grado: Métodos Analíticos para la Determinación de Antioxidantes en Muestras Biológicas. Facultad de Farmacia Universidad Complutense. Madrid. 2017:1-20.
7. Díaz A. La Estructura de las Catalasas. *REB*. 2003;22(2):76-84.
8. Oscanoa-Espinoza T, Lizaraso-Soto F. Antiinflamatorios no esteroides: seguridad gastrointestinal, cardiovascular y renal. *Rev Gastroenterol*. 2015;35(1).
9. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, and drugs Used in Gout. 13th edition. Lange. McGraw-Hill Education, 2007;36.
10. Joshi KK, Nerurkar RP. Anti-inflammatory effect of the serratiopeptidase rationale or fashionable: A study in rat paw oedema model induced by the carrageenan. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012;56(4):367-374.
11. Mazzone A, Catalani M, Costanzo M, Drusian A, Mandoli A, Russo S, et al. Evaluation of Serratin peptidase in acute or chronic inflammation of otorhinolaryngology pathology: A multicentre, double-blind, randomized trial versus placebo. *J Int Med Res*. 1990;18(5):379-388.
12. Tiwari M. The role of serratiopeptidase in the resolution of inflammation. *Asian J Pharm Sci*. 2017;12(3):209-215.
13. Jadhav SB, Shah N, Rathi A, Rathi V, Rathi A. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020;28:e00544.
14. Yamasaki H, Tsuji H, Saeki K. Anti-inflammatory action of a protease, TSP, produced by Serratin. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1967;63(4):302-314.
15. Jadav SP, Patel NH, Shah TG, Gajera MV, Trivedi HR, Shah BK. Comparison of anti-inflammatory activity of serratiopeptidase and diclofenac in albino rats. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(2):116-117.
16. Bhagat S, Agarwal M, Roy V. Serratiopeptidase: A systematic review of the existing evidence. *Int J Surg*. 2013;11(3):209-217.

SERRAPEPTASA COMO COADYUVANTE ANTI-INFLAMATORIO

17. Purwar N, McGarry JM, Kostera J, Pacheco AA, Schmidt M. Interaction of nitric oxide with catalase: structural and kinetic analysis. *Biochemistry*. 2011;50(21):4491-4503.
18. Stevens JL, McKenna HT, Filipe H, Lau L, Fernandez BO, Murray AJ, et al. Perioperative redox changes in patients undergoing hepatic-pancreatic-biliary cancer surgery. *Perioper Med (Lond)*. 2023;12(1):35.
19. Ghasemi-Tarie R, Kiasalari Z, Fakour M, Khorasani M, Keshtkar S, Baluchnejadmojarad T, et al. Nobiletin prevents amyloid β 1-40-induced cognitive impairment via inhibition of neuroinflammation and oxidative/nitrosative stress. *Metab Brain Dis*. 2022;37(5):1337-1349.

Estudio piloto de la prevalencia del consumo de cigarrillos en adultos jóvenes en Maracaibo, Venezuela

Pilot study of the prevalence of the cigarette use among young adults in Maracaibo, Venezuela

Carlos Silva Paredes¹, Marien Semprun², Valmore Bermúdez³

RESUMEN

Introducción: El tabaquismo se asocia con el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardiovasculares y distintos tipos de cánceres. Los cigarrillos electrónicos son productos que se han considerados como una alternativa segura a los cigarrillos convencionales y, promocionados como menos dañinos. Estos dispositivos se han asociado a enfermedades pulmonares graves llamado EVALI. **Objetivo:** Determinar la prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos y convencionales en la población de adultos jóvenes. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio piloto de tipo no experimental, transversal y descriptivo en 225 individuos seleccionados mediante un muestreo no probabilístico, de ambos sexos con edades comprendidas entre los 17 y 25 años de la ciudad de Maracaibo, Venezuela. Se aplicó una encuesta digital con la finalidad de recoger información básica

sobre la utilización o no de cigarrillos electrónicos y convencionales. Se realizó el cálculo de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y la media aritmética junto con la desviación estándar para variables cuantitativas. El cálculo del tamaño de la muestra para la segunda fase se realizó utilizando la ecuación Cochrane. **Resultados:** Se encontró una prevalencia de consumo de cigarrillos electrónicos de 8,4 %, y de cigarrillos convencionales 2,7 %. Para el desarrollo de un amplio estudio de campo que estudie la prevalencia, se calculó un tamaño muestral de 739 individuos. **Conclusiones:** Los resultados de este análisis preliminar no concuerdan con estudios previos donde se evidencia una prevalencia por lo general mayor. Este estudio permitió determinar la muestra necesaria para realizar la segunda fase.

Palabras clave: Tabaquismo, cigarrillos electrónicos, adultos jóvenes, enfermedad pulmonar-

SUMMARY

Introduction: Smoking is associated with the development of chronic lung diseases, cardiovascular diseases, and different types of cancers. Electronic cigarettes are products that have been considered a

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.11>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8483-0276>¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2807-2118>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1880-8887>³

¹MD, PhD. Universidad del Zulia
Facultad de Medicina
Cátedra de Fisiología Humana
E-mail: csilva_paredes@hotmail.com

Recibido: 28 de junio 2023

Aceptado: 24 de julio 2023

²MD. Universidad del Zulia
Facultad de Medicina
E-mail: dramariensemprun@gmail.com

³MD, MSc, MPH, PhD. Universidad Simón Bolívar
Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla. Colombia
Centro de investigación en Ciencias de la Vida
E-mail: valmore.bermudez@unisimon.edu.co

safe alternative to conventional cigarettes and are promoted as less harmful. These devices have been associated with serious lung diseases called EVALI.

Objective: *Determine the prevalence of consumption of electronic and conventional cigarettes in the young adult population.* **Materials and methods:** *A non-experimental, cross-sectional, and descriptive pilot study was carried out on 225 individuals selected by non-probabilistic sampling of both sexes aged between 17 and 25 years in the city of Maracaibo, Venezuela. A digital survey was applied to collect basic information on the use or non-use of electronic and conventional cigarettes. Absolute and relative frequencies were calculated for qualitative variables and the arithmetic mean and standard deviation for quantitative variables. Sample size calculation for the second phase was performed using the Cochran equation.* **Results:** *It was found a prevalence of electronic cigarette use of 8.4 %, and conventional cigarette 2.7 %. A sample size of 739 individuals was calculated for the development of a large field study to study the prevalence.* **Conclusions:** *The results of this preliminary analysis are not in agreement with previous studies where a generally higher prevalence is evident. This study made it possible to determine the sample needed to carry out the second phase.*

Keywords: *Smoking, electronic cigarettes, young adults, lung disease.*

INTRODUCCIÓN

Cada año, 8,7 millones de personas mueren a causa del consumo de tabaco (1). Las causas más comunes de muerte relacionadas con el tabaquismo incluyen distintos tipos de cáncer, principalmente cáncer de pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2). Los cigarrillos electrónicos desde su llegada al mercado se han distribuidos ampliamente a nivel mundial, convirtiéndose en dispositivos muy populares entre los usuarios de todas las edades especialmente en los adolescentes (3,4), considerados para muchos como una alternativa segura a los cigarrillos convencionales, y promocionado por las industrias que los diseñan como una propuesta menos dañina y un método ideal para dejar de fumar, aunque su evidencia ha sido cuestionable (5), llegando al mercado sin pruebas toxicológicas o ensayos clínicos de seguridad, sin normas de fabricación ni regulación (6).

Desde mediados del 2019 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) han estado investigando sobre lesiones pulmonares asociado al uso de productos de cigarrillos electrónicos o vapeo conocido como EVALI (7). Esta enfermedad se caracteriza por una combinación de síntomas respiratorios, gastrointestinales y sistémicos. A nivel respiratorio los pacientes presentan disnea, tos y dolor torácico, describiéndose en algunos de los casos hipoxemia. Esta sintomatología pulmonar puede durar días o semanas antes de la hospitalización, requiriendo en algunos casos oxígeno suplementario y hasta ventilación mecánica invasiva. La clínica gastrointestinal incluye náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. La sintomatología sistémica que puede estar presentes son la pérdida de peso, astenia, fiebre y cefalea que generalmente precede a la sintomatología pulmonar (8,9). Radiológicamente tiene una presentación muy variada, caracterizada por opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, engrosamiento del tabique interlobulillar y atenuación en mosaico, describiéndose diferentes patrones radiológicos que se correlacionan con características histopatológicas, como daño alveolar agudo, neumonía eosinofílica, neumonía organizada, hemorragia alveolar, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía lipoidea y otros patrones mixtos (10). Hasta enero del 2020 los CDC informaron un total de 2 558 casos no fatales de EVALI, y 60 muertes por esta enfermedad en los estados unidos, en los casos no mortales el promedio de edad fue de 24 años (7). De igual manera se confirmaron 17 casos de EVALI fuera de los estados unidos hasta el 2021, en Inglaterra, Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Ecuador, Guam, Irlanda, India, Japón, España y Suiza (11). Todo esto conllevó a que se le otorgara a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en el 2022, la autoridad reguladora sobre los cigarrillos electrónicos de nicotina sintética (12).

A finales del 2022, la FDA y los CDC publicaron datos de la Encuesta Nacional de Tabaco Juvenil (NYTS) sobre el consumo de tabaco entre los jóvenes estudiantes de preparatoria y secundaria. El reporte mostró que 3.08 millones había usado un producto de tabaco durante los

últimos 30 días (el 16.5 % de los estudiantes de secundaria y el 4.5 % de los estudiantes de preparatoria) (13). En el 2020, la prevalencia de uso de cigarrillos electrónicos en adultos estadounidenses mayores de 18 años fue de 3,7 % (14). En Europa la prevalencia de estos dispositivos fue de 14 %, y en Asia de 11 % (15). En Gran Bretaña, para el 2022, hubo una prevalencia de vapeo del 22.2 %, siendo su uso mayor en adultos más jóvenes (16). En América latina, la prevalencia es variable, encontrándose en Panamá una prevalencia del 5 %, siendo más frecuente en los adolescentes y adultos jóvenes (17), en Brasil una prevalencia estimada de cigarrillos electrónicos de 0,43 % (18), en Colombia el 5 % de la población entre 12 y 65 años han usado cigarrillos electrónicos (19) y en México una prevalencia elevada de 42,42 % (15).

En relación con el consumo de cigarrillo, a nivel mundial se ha observado una importante disminución de la prevalencia, cambiando de un 32,7 % en el año 2000 a un 22,3 % en el 2020. En América esa tendencia se repite, registrando esa disminución de la prevalencia de un 28 % a un 16,3 % en el 2020, ocupando el segundo lugar en prevalencia en el mundo (20). Sin embargo, la prevalencia de tabaquismo en los jóvenes sigue siendo alta en muchas partes del mundo, a pesar de la existencia de muchas evidencias sobre el impacto del consumo de cigarrillos sobre la salud (21). En un estudio de prevalencia en siete ciudades de América latina, la prevalencia general fue de 21,8 % Barquisimeto-Venezuela, 22,2 % Bogotá, 38,6 % Buenos Aires, 26,6 % Lima, 27,3 % México, 29,9 % Quito, 45,4 % Santiago de Chile (22). En Maracaibo-Venezuela, entre los años 2007-2009, en 2 212 pacientes estudiados, el 14,8 % eran fumadores, el 15,4 % eran exfumadores (23). En relación con el uso de cigarrillos electrónicos, no existe data en el país.

Hasta donde llega nuestro conocimiento en Venezuela, no hay estudios publicados que reporte la prevalencia del uso de cigarrillos electrónicos, y no hay estudios que reporten la situación actual sobre el consumo de cigarrillos convencionales. Por tal razón se realizó este estudio piloto para determinar las prevalencias del consumo de cigarrillos electrónicos y de cigarrillos convencionales en la población de adultos jóvenes y así abordar correctamente el

problema de la falta de información sobre la prevalencia de estos en un segundo estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y características de los participantes

El presente es un estudio piloto no experimental, transversal y descriptivo realizado sobre un grupo de 225 individuos seleccionados mediante un muestreo no probabilístico casual, de ambos sexos, edad comprendida entre los 18 y 25 años, Maracaibo, Venezuela.

Instrumentos utilizados para la recolección de la información

Se diseñó una encuesta digital con la finalidad de recoger información básica sobre la identificación, sexo y edad de los participantes, así como el consumo o no de cigarrillos electrónicos y de cigarrillos convencionales. Las preguntas que formaron parte de la encuesta se muestran en el Cuadro 1. Los participantes fueron contactados por el equipo de investigadores conformado por profesores del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, en el cual se les invitó a participar en esta investigación luego de explicarles los objetivos, la importancia y la estructura del instrumento de recolección de datos. Los participantes firmaron un documento de consentimiento informado y se les solicitó su correo electrónico, así como su número telefónico para el envío del vínculo del formulario de Google con la encuesta digital.

Análisis estadístico

La matriz de datos obtenida de Google Formularios fue transferida al programa SPSS versión 25. Posteriormente se ajustó la información de cada variable a las características del SPSS en torno a la longitud de caracteres, el tipo de variable, el nombre de las etiquetas y los niveles de las variables cualitativas, tanto

ESTUDIO PILOTO DE LA PREVALENCIA DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS

Cuadro 1. Preguntas de la encuesta digital aplicada a los participantes del estudio piloto

-
1. ¿Cuál es su nombre?
 2. ¿Qué edad tiene?
 3. ¿Cuál es su sexo?
 4. ¿Usted es fumador activo de cigarrillos electrónicos (Vaper)? (Uso en los últimos 30 días)
 5. ¿Usted es fumador activo de cigarrillos convencionales? (Uso en los últimos 30 días)
-

nominales como ordinales. Una vez preparada, la base de datos fue auditada de forma de verificar la ausencia de datos perdidos o incorrectamente digitados.

El análisis descriptivo de estos datos se realizó mediante el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, presentándose como tablas. Para las variables cuantitativas se utilizó la media aritmética con su respectiva desviación estándar. Al ser este trabajo un estudio descriptivo no se realizaron análisis de tipo inferencial, sin embargo, considerando que el objetivo principal de este estudio fue el de calcular de forma aproximada las prevalencias del consumo de cigarrillos electrónicos y de cigarrillos convencionales debido a la ausencia de publicaciones previas que permitieran conocer la proporción de individuos en la población consumidores de estos productos en adultos

jóvenes, se procedió a calcular un tamaño muestral apropiado para abordar correctamente el problema de la falta de información sobre la prevalencia del consumo de cigarrillos tradicionales y electrónicos.

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra estuvo representada por 225 estudiantes; 60 hombres (26,66 %) y 165 mujeres (73,33 %). La edad promedio fue de 21 años, con un rango desde 17-25 años.

Características del consumo de cigarrillos electrónicos

Se observó que 19 estudiantes (8,4 %) usan cigarrillos electrónicos. De estos, 11 mujeres y 8 hombres (Cuadro 2).

Características del consumo de cigarrillos convencionales

Asimismo se observó que 6 estudiantes (2,7 %) usan cigarrillos convencionales, siendo 2 mujeres y 4 hombres (Cuadro 2).

Cuadro 2. Comparación de consumo de cigarrillos

	Consumo						
	Fuman			No fuman			Total Total
	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres	Total	
Electrónicos	8	11	19 (8,4 %)	52	154	206 (91,6 %)	225 (100 %)
Convencionales	4	2	6 (2,7 %)	56	163	219 (97,3 %)	225 (100 %)

Cálculo del tamaño de la muestra para estimar la prevalencia puntual del consumo de cigarrillos convencionales y electrónicos en jóvenes de Maracaibo, para la segunda fase de este estudio

Para calcular el tamaño de la muestra necesaria para hacer una estimación de la prevalencia

de Vapeo y el consumo de tabaco en forma de cigarrillo se utilizó la fórmula propuesta por Cochran (24,25):

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot x \cdot p \cdot x \cdot q}{e^2}$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra

Z = parámetro estadístico que depende del nivel de confianza

e = Error máximo aceptado

p = probabilidad que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = probabilidad que no ocurra el evento estudiado (fracaso)

Según los resultados obtenidos en el presente estudio piloto la prevalencia de Vapeo (éxito) fue del 8,4 % (o 91,6 % de fracaso) mientras que la prevalencia (éxito) del hábito tabáquico fue del 2,7 % (o 97,3 % de fracaso). Igualmente, para efectos del desarrollo de la próxima fase del estudio se propone el uso de un nivel de confianza del 95 % (Z = 1,96) y un error máximo aceptado del 2 %.

De esta forma, el tamaño muestral para estimar la prevalencia de Vapeo sería:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 8,4 \times 91,6}{(2)^2} = 739$$

Y el cálculo del tamaño muestral para estimar la prevalencia de hábito tabáquico sería:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 2,7 \times 97,3}{(2)^2} = 252$$

Por lo que, el uso de un tamaño muestral de 739 cubre con creces lo necesario para estimar la prevalencia de ambos fenómenos.

DISCUSIÓN

El fumar cigarrillos es una de las más grandes amenazas con la que se enfrenta la salud pública (26). La mayoría de las muertes asociada al cigarrillo es por consumo directo, y el resto es por la exposición al humo de segunda mano.

Estudios demuestran que el humo del cigarrillo comprende concentraciones significativamente más altas de nicotina, alquitrán, monóxido de carbono, amoníaco, fenol y óxido nítrico (27).

Los cigarrillos son factores de riesgo clave para las enfermedades crónicas no transmisibles, como las afecciones cardiovasculares, distintos cánceres, las enfermedades respiratorias crónicas, diabetes y otras condiciones crónicas (28). Asimismo los cigarrillos electrónicos han sido asociados a una enfermedad llamada EVALI, esta es una enfermedad pulmonar grave asociada con el uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo que se identificó oficialmente en 2019. EVALI se relacionó principalmente con la inclusión de acetato de vitamina E en líquidos electrónicos, principalmente de cigarrillos electrónicos que contienen tetrahidrocannabinol (THC). Aunque los cigarrillos electrónicos aparecieron por primera vez en el mercado estadounidense en 2007, los diagnósticos de EVALI reportados alcanzaron su punto máximo en 2019. Sin embargo, los casos de enfermedades respiratorias relacionadas con los cigarrillos electrónicos se han documentado desde 2012 y continúan hasta nuestros días (29).

Los cigarrillos electrónicos son productos que aerolizan (o vaporizan) una sustancia para inhalación. Estos constan de tres componentes principales: una batería, un depósito que contiene la sustancia a vapear y el elemento calefactor que vaporiza la sustancia (30). Estos cigarrillos electrónicos generan aerosoles que generalmente contienen nicotina, saborizantes y aditivos (31), en la que se puede administrar otras sustancias, como el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (32).

La mayoría de estos dispositivos cuentan con tanques recargables con cápsulas reutilizables o desechables. Los e-líquidos de nicotina consisten en nicotina líquida a menudo disuelta en glicerina o propilenglicol. Estos compuestos de nicotina pueden ser vapeados por sí mismos, sin embargo, las personas que usan cigarrillos electrónicos optan por inhalar nicotina mezclada con varios aldehídos y alcoholes para crear numerosos sabores agrídulces; estos sabores son más comúnmente vapeados por usuarios nuevos y más jóvenes (33) y se considera que sirve como atractivo del vapeo en adolescente (34). En el

cerebro, la nicotina se adhiere a los receptores de acetilcolina, que causa sentimientos de placer y altera los circuitos cerebrales involucrados en el aprendizaje, el estrés y el autocontrol, lo que resulta en adicción y dependencia (35).

El presente estudio demuestra una prevalencia de consumo de cigarrillos electrónicos del 8,4 %, en una muestra de 225 estudiantes universitarios entre los 17 y 25 años, pertenecientes al primero y segundo año de la carrera de medicina de la Universidad del Zulia. Nuestros hallazgos demuestran una prevalencia superior con respecto al de Páez y col., quienes por medio de un cuestionario online en estudiantes universitarios demostraron una prevalencia de 6,8 % de uso de cigarrillos electrónicos en el último año y 1,1 % en el último mes (36). Sin embargo, diversos estudios realizados en adultos jóvenes como en Paraguay y gran bretaña demuestran una prevalencia muy superior (37,38). Asimismo en dichos estudios demuestran una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, lo que contrasta con nuestros resultados, probablemente se deba a que nuestra población estudiada fue en su mayoría mujeres.

En relación con el consumo de cigarrillos convencionales, nuestro estudio reportó una prevalencia de 2,7 %, siendo más prevalente en hombres que en mujeres. Estos resultados son menores en relación con otros países que ha pesar que a nivel mundial la prevalencia ha disminuido globalmente, sigue siendo mayor que la nuestra (39,40).

En este estudio inicial se demuestra que en los adultos jóvenes existe mayor tendencia de usar cigarrillos electrónicos en comparación con los cigarrillos convencionales, muy probablemente se deba a que las políticas de prevención y educación respecto al uso de estos dispositivos están más orientadas al uso de cigarrillos convencionales y no al consumo de vapor. Asimismo estas medidas de prevención están orientadas mayormente a adultos mayores en vez de ser dirigida a niños, adolescentes y adultos jóvenes que es la edad donde se inicia su consumo.

El presente estudio preliminar permite resaltar la utilidad de determinar la prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos y convencionales en la ciudad de Maracaibo, como

una forma de visibilizarlo y diseñar medidas preventivas que eviten la aparición de futuras enfermedades respiratorias, cardiovasculares, neoplásicas, entre otras.

CONCLUSIONES

La prevalencia encontrada para cigarrillos convencionales fue menor en relación con estudios previos realizados en adultos jóvenes, donde se evidencia una prevalencia por lo general mayor. La prevalencia de consumo de cigarrillos electrónicos fue mayor en relación con estudios latinoamericanos, sin embargo, el presente estudio es un análisis preliminar a partir de un número de muestra bajo. Este estudio permitió determinar la muestra necesaria para realizar la segunda fase donde se obtendrá información completa sobre la prevalencia del tabaquismo, abandono al consumo de tabaco, exposición al humo de tabaco, acceso a los cigarrillos y el conocimiento que se tiene contra el consumo de tabaco.

REFERENCIA

1. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: Addressing new and emerging products. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/global-tobacco-report-2021>
2. Sousa C, Rodrigues M, Carvalho A, Viamonte B, Cunha R, Guimarães S, et al. Diffuse smoking-related lung diseases: Insights from a radiologic-pathologic correlation. *Insights Imaging*. 2019;10:73.
3. Pan American Health Organization. Report on Tobacco Control for the Region of the Americas 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56259>
4. Sapru S, Vardhan M, Li Q, Guo Y, Li X, Saxena D. E-cigarette use in the United States: reasons for use, perceptions, and effects on Health. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1518.
5. Marques P, Piqueras L, Sanz MJ. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir Res*. 2021;22:151.
6. Farber HJ, Pacheco Gallego MC, Galiatsatos P, Folan P, Lamphere T, Pakhale S. Harms of Electronic Cigarettes: What the Healthcare Provider Needs to Know. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(4):567-572.

7. Werner A, Koumans EH, Chatham-Stephens K, Salvatore P, Armatas C, Byers P, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med*. 2020;382:1589-1598
8. Schier JG, Meiman JG, Layden J, Mikosz CA, VanFrank B, King BA. Severe Pulmonary Disease Associated with Electronic-Cigarette-Product Use - Interim Guidance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68(36):787-790.
9. Cabrera E, Pallarés A. Lesiones pulmonares asociadas al consumo de cigarrillos electrónicos, no todo es COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:11-12.
10. Medeiros A, Costa F, Cerezoli M, Chaves H, Torres U. Differential diagnosis between lung injury associated with electronic cigarette use and COVID-19 pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2021;47(3):e20210058
11. Sund L, Dargan P, Archer J, Wood D. E-cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI): A review of international case reports from outside the United States of America. *Clin Toxicol*. 2023;61(2):91-97.
12. Rebuli M, Rose J, Noël A, Croft DP, Benowitz NL, Cohen AH, et al. The E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(1):1-17.
13. Park-Lee E, Ren Ch, Cooper M, Cornelius M, Jamal A, Cullen K. Tobacco Product Use Among Middle and High School Students — United States, 2022. 2022;71(45):1429-1435.
14. Cornelius ME, Loretan CG, Wang TW, Jamal A, Homa DM. Uso de productos de tabaco entre adultos - Estados Unidos, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(11):397-405.
15. Tehrani H, Rajabi A, Ghelichi- Ghojogh M, Nejatian M, Jafari A. The prevalence of electronic cigarettes vaping globally: A systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health*. 2022;80:240.
16. Tattan-Birch H, Jackson S, Kock L, Dockrell M, Brown J. Rapid growth in disposable e-cigarette vaping among young adults in Great Britain from 2021 to 2022: A repeat cross-sectional survey. *Addiction*. 2023;118(2):382-386.
17. Sónora G, Reynales-Shigematsu LM, Barnoya J, Llorente B, Salem Szklo A, Thrasher JF. Achievements, challenges, priorities, and needs to address the current tobacco epidemic in Latin America. *Tob Control*. 2022;31:138-141.
18. Bertoni N, Szklo A, Boni R, Coutinho C, Vasconcellos M, Nascimento Silva P, et al. Electronic cigarettes and narghile users in Brazil: Do they differ from cigarette smokers? *Addict Behav*. 2019;98:106007.
19. Scoppetta O, Rodríguez-Fandiño C, Villamil A, Pérez A. Use of Electronic Nicotine Delivery Systems (ENDS) in Colombia. *Addictive Disorders & Their Treatment*. 2021;20(4):399-404.
20. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre el control del tabaco en la Región de las Américas 2022. Washington, D.C.: OPS; 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275325896>.
21. Barrington-Trimis JL, Braymiller JL, Unger JB, McConnell R, Stokes A, Leventhal AM, et al. Trends in the Age of Cigarette Smoking Initiation Among Young Adults in the US From 2002 to 2018. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2019022.
22. Champagne BM, Sebríe EM, Schargrodsky H, Pramparo P, Boissonnet C, Wilson E. Tobacco smoking in seven Latin American cities: The CARMELA study. *Tobacco Control*. 2010; 19(6):457-462.
23. Bermúdez V, Olivar LC, Torres W, Navarro C, González R, Espinoza C, et al. Cigarette smoking and metabolic syndrome components: A cross-sectional study from Maracaibo City, Venezuela. *F1000Res*. 2019;7:565.
24. Cochran WG. *Sampling Techniques*, 2nd edition. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 1963.
25. Nanjundeswaraswamy TS, Divakar S. Determination of sample size and sampling methods in applied research. *Proceedings on Engineering Sciences*. 2021;3(1):25-32.
26. James PB, Bah AJ, Kabba JA, Kassim SA, Dalinjong PA. Prevalence and correlates of current tobacco use and non-user susceptibility to using tobacco products among school-going adolescents in 22 African countries: a secondary analysis of the 2013-2018 global youth tobacco surveys. *Arch Public Health*. 2022;80:121.
27. Yang J, Hashemi S, Han W, Song Y, Lim Y. Exposure and Risk Assessment of Second- and Third-Hand Tobacco Smoke Using Urinary Cotinine Levels in South Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3746.
28. Loretan CG, Cornelius ME, Jamal A, Cheng YJ, Homa DM. Cigarette Smoking Among US Adults with Selected Chronic Diseases Associated with Smoking, 2010-2019. *Prev Chronic Dis*. 2022;19:E62.
29. Rebuli ME, Rose JJ, Noël A, Croft DP, Benowitz NL, Cohen AH, et al. The E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(1):1-17.
30. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry T, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. *Radiology*. 2020;294:491-505.

ESTUDIO PILOTO DE LA PREVALENCIA DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS

31. Davis LC, Sapey E, Thickett DR, Scott A. Predicting the pulmonary effects of long-term e-cigarette use: Are the clouds clearing?. *Eur Respir Rev.* 2022;31:210121.
32. Jonas A, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury a Systematic Review. *Chest.* 2020;158(4):1555-1565.
33. Landry RL, Groom AL, Vu TT, Stokes AC, Berry KM, Kesh A, et al. The Role of Flavors in Vaping Initiation and Satisfaction among U.S. Adults. *Addict Behav.* 2019;99:106077.
34. Tobore TO. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: The relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment. *Journal of Adolescence.* 2019;76:202-209.
35. Mahajan S, Homish G, Quisenberry A. Multifactorial Etiology of Adolescent Nicotine Addiction: A Review of the Neurobiology of Nicotine Addiction and Its Implications for Smoking Cessation Pharmacotherapy. *Frontiers Public Health.* 2021;9:664748.
36. Santiago Páez S, Orellana D, Nazzari C. Percepción y prevalencia del consumo de cigarrillos electrónicos en estudiantes de Medicina. *Rev Chil Enferm Respir.* 2021;37(4): 275-284.
37. Tattan-Birch H, Jackson SE, Kock L, Dockrell M, Brown J. Rapid growth in disposable e-cigarette vaping among young adults in Great Britain from 2021 to 2022: A repeat cross-sectional survey. *Addiction.* 2023;118(2):382-386.
38. Rodríguez L, Cárdenas A, Cáceres R, Ortega E. Frecuencia, actitud y conocimiento sobre el cigarrillo electrónico en estudiantes de medicina. 2022. *Revista científica Ciencias de la Salud.* 2022;4(1):47-53.
39. Sales MPU, Araújo AJ de, Chatkin JM, Godoy I de, Pereira LFF, Castellano MVC de O, et al. Update on the approach to smoking in patients with respiratory diseases. *J Bras Pneumol.* 2019;45(3):e20180314.
40. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Prevalence and trends of active and passive smoking among Peruvian adolescents. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2022;39(2):193-200.

Significance of corticosteroids binding to blood plasma proteins in the mechanism of the RS-10 radioprotector affecting the function of the adrenal cortex

Importancia de la unión de corticosteroides a proteínas del plasma sanguíneo en el mecanismo del radioprotector RS-10 que afecta la función de la corteza suprarrenal

Nadezhda N Omelchuk

SUMMARY

The relevance of research on the preventive properties of chemical radioprotectors is currently due to the need to implement a system of radiation safety measures for the population. The study aimed to investigate the significance of corticosteroid binding to plasma proteins in the mechanism of influence of the radioprotector RS-10 on adrenal cortical function in healthy and irradiated animals. Experiments were carried out on 60 male rabbits of the chinchilla breed. In the first series of experiments, the reaction of the adrenal cortex and the processes of binding them to proteins after administration of RS-10 intact animals were studied; in the second series - the same indicators in animals exposed to RS-10 prophylactic administration. Rabbits were irradiated totally with 8 Gy rays. RS-10 (chitosan bitartrate) was administered

intravenously at 10.0 mg/kg 15 minutes before irradiation. The control animals were administered an equivalent volume of saline. In the dynamics of radiation sickness in protected RS-10 rabbits, a significantly lower decrease in the binding ability of corticosteroid-binding globulin (CSG) was observed than in control animals. Prophylactic administration of RS-10 before irradiation reduces the free hormone level and, as a result, leads to a decrease in hypercorticism, increasing the reserve capabilities of the binding ability of the CSG at the height of radiation sickness.

Keywords: Radioprotectors, protein-steroid interaction, corticosteroids, radiation sickness, RS-10.

RESUMEN

La relevancia de la investigación sobre las propiedades preventivas de los radioprotectores químicos se debe actualmente a la necesidad de implementar un sistema de medidas de seguridad radiológica para la población. El objetivo del estudio es investigar la importancia de la unión de corticosteroides a proteínas plasmáticas en el mecanismo de acción del radioprotector RS-10 sobre la función cortical suprarrenal en animales sanos e irradiados. Los experimentos se llevaron a cabo en 60 conejos machos de la raza chinchilla. En la primera serie de experimentos, se estudió la reacción de la corteza suprarrenal y los procesos de unión a proteínas después de la administración a animales intactos RS-10; en la segunda serie, los mismos

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.12>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9184-0237>

Department of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.
E-mail: kkld-fpkmr-nom@mail.ru

Recibido: 5 de mayo 2023

Aceptado: 20 de julio 2023

indicadores en animales expuestos a la administración profiláctica de RS-10. Los conejos se irradiaron totalmente con rayos de 8 Gy. Se administró RS-10 (bitartrato de quitosano) por vía intravenosa 10.0 mg/kg 15 minutos antes de la irradiación. A los animales control se les administró un volumen equivalente de solución salina. En la dinámica de la enfermedad por radiación en conejos RS-10 protegidos, se observó una disminución significativamente menor en la capacidad de unión de la globulina que se une al corticoide (CSG) que en los animales de control. La administración profiláctica de RS-10 antes de la irradiación reduce el nivel de hormona libre y, como resultado, conduce a una disminución del hipercorticismo, aumentando las capacidades de reserva de la capacidad de unión del CSG a la altura de la enfermedad por radiación.

Palabras clave: Radioprotectores, interacción proteína-esteroide, corticosteroides, enfermedad por radiación, RS-10.

INTRODUCTION

Currently, threats to the radiation safety of the population are increasing. The need to conduct comprehensive studies of the anti-beam properties of chemical radioprotectors is urgent. These studies should be carried out from the standpoint of a systematic approach since the body responds to radiation exposure with a complex of pathological reactions of various levels and systems (1,2). An important link in the pathogenesis of acute radiation syndrome is the pituitary-adrenal system. A comprehensive analysis of changes in the functional state of the adrenal cortex in radiation damage and in conditions of increased resistance makes it possible to determine its role in the development and outcome of radiation sickness, in the processes of restoration of radiosensitive tissues (2). The achievements of modern science have made it possible to create a solid theoretical basis for controlling tissue radiosensitivity to increase the effectiveness of radiation sickness therapy (3). Nowadays, various classifications of anti-beam agents have been developed in radiobiology, and the mechanisms of their protective action have been described. Scientific publications of Russian (4-7) and foreign researchers (8,9) are devoted to these problems.

The issues of clinical studies of the effectiveness of radioprotectors in radiation therapy of cancer

patients remain relevant. Radioprotectors are widely used in radiation therapy of malignant tumors to reduce acute and distant radiation lesions of healthy tissues and increase the tolerance of radiation therapy by cancer patients (10-12).

The scientific interest of researchers is attracted by the questions of radioresistant properties and mechanisms of the anti-beam action of the RS-10 radioprotector (13-15). One of the mechanisms of action of chemical radioprotectors that increase the radioresistance of the body is the change in the affected reaction of the pituitary-adrenocortical system (16). Questions about the effect of the radioprotector RS-10 on the binding of corticosteroids to plasma proteins in intact and irradiated animals when administered prophylactically are noteworthy.

The study aims to investigate the significance of corticosteroid binding to plasma proteins in the mechanism of influence of the radioprotector RS-10 on adrenal cortical function in healthy and irradiated animals.

MATERIALS AND METHODS

This experimental study aimed to investigate the significance of corticosteroid binding to plasma proteins in the mechanism of influence of the radioprotector RS-10 on adrenal cortical function in healthy and irradiated animals. It was carried out based on the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow in March-April 2023. The research protocol was discussed and approved at a meeting of the Ethics Committee of the RUDN Medical Institute dated March 16, 2023. Animal experiments were previously conducted behind closed doors at the FSBI SSC FMBC named after Burnazyan FMBA of Russia, which did not allow their results to be presented in open scientific sources.

Studies were carried out on 60 male rabbits of the chinchilla breed weighing 2.5-3.0 kg. Two series of studies were conducted. In the first series, the reaction of the adrenal cortex and the processes of binding them to plasma proteins after administration of PC-10 to intact animals were studied; the second series focused on the same indicators in irradiated animals with prophylactic administration of RS-10. All the animals were

preliminarily adapted to the experimental conditions. Rabbits were irradiated totally with U-rays at a dose of 8 Gy, causing acute stage IV radiation sickness. RS-10 (chitosan bitartrate) was administered intravenously at the rate of 10.0 mg/kg 15 min before irradiation. Control animals were injected with an equal volume of saline. The total content of 11-oxycorticosteroids (11-OCS) in blood plasma was determined by the fluorometric method by Guillemin et al. in the author's modification. The amount of free corticosteroids was calculated by the difference in their content in whole plasma and in its protein fraction after separation on Sephadex G-25. The binding capacity of corticosteroid binding globulin (CBG) was determined by gel filtration by De Moor et al. with authors' modification (17). CBG is a well-characterized glycoprotein capable of binding adrenal steroid hormones. Plasma corticosteroid-binding globulin originates mostly from the liver and regulates the systemic bioavailability of glucocorticoids and mineralocorticoids.

In intact rabbits, the total content of 11-OCS was determined before and after 1, 2, 3, 6, and 24 hours after administration of RS-10. Free and protein-bound 11-OCS and the binding capacity

of CBG were determined before and after 2.5-3 hours (at the time of the maximum rise in the total 11-OCS level) after administration of RS-10. In irradiated animals protected by RS-10, the total content of 11-OCS was determined before and after 2.5-3 hours, on the 4th, 8th, 14th, 21st, and 30th days after irradiation. In addition, after 2.5-3 hours, on the 4th and 8th days, free 11-OCS, and the binding capacity of CBG were determined.

Statistical analysis of the study results was performed using the Student-Fisher method. Differences at $p < 0.05$ and less were considered significant.

RESULTS

The dynamics of changes in the total concentration of 11-OCS in the blood plasma of intact rabbits after administration of RS-10 showed an increase in the total content of 11-OCS in the blood after 1, 2, and 3 hours with the maximum after 2.5-3 hours; it remained significantly higher than the initial level after 6 hours. On the first day, the total level of 11-OCS in the blood was normalized (Table 1).

Table 1. Dynamics of changes in the total concentration of 11-OCS in the blood plasma of Intact rabbits after administration of RS-10 and saline

A group of rabbits	Indicators	Before administration, $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$	Time after RS-10, hours				
			1 hour	2 hour	3 hour	6 hour	24 hour
Experiment (administration of the RS-10)	M, m	7.4 ± 0.6	14.2 ± 0.5	18.7 ± 2.1	17.9 ± 0.6	11.6 ± 0.8	7.3 ± 0.5
	n	10	10	10	10	10	10
	*P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	>0.05
Control (administration of saline)	M, m	7.5 ± 0.4	7.45 ± 0.3	7.0 ± 0.2	7.25 ± 0.4	6.7 ± 0.3	7.3 ± 0.2
	n	4	4	4	4	4	4
	*p	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
	**p		<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	>0.05

*p is the level of significance of differences between the corresponding indicators in animals of each group in comparison with the initial value. **p is the same in irradiated control rabbits and rabbits protected with RS-10.

It should be noted that in 20 % of rabbits, in which the initial level of the hormone exceeded the average normal value, amounting to 10.0 and 11.5 $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$, respectively, the administration

of RS-10 caused a weaker increase in the total content of 11-OCS (by about 35 %) and a less prolonged reaction of the adrenal cortex. In the remaining 80% of rabbits (in which the initial

SIGNIFICANCE OF CORTICOSTEROIDS BINDING TO BLOOD PLASMA PROTEINS

total content of 11-OCS was 5-7 $\mu\text{g}/100\text{ mL}$) the administration of RS-10 caused a sharp and more prolonged increase in the function of the adrenal cortex when the total content of 11-OCS increased by 2-2.5 times. This is consistent with the data on the stimulatory effect of polysaccharides on the pituitary gland, which is regulated by preexisting levels of circulating glucocorticoids.

The study of the fractional composition showed that the total content of 11-OCS in intact rabbits after 2.5-3 hours (at the moment of the maximum severity of the reaction) after administration of RS-10 increased from 7.9 ± 0.6 to $19.2 \pm 1.0\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$ (* $p < 0.001$) (Table 2).

Table 2. The total level and the amount of free 11-OCS, and the binding capacity of CBG in the blood plasma of rabbits in normal conditions and 2.5-3 hours after administration of RS-10

Rabbits	Indicators	Before administering RS-10			Bound 11-OCS $\mu\text{g}/100\text{ mL}$	The binding capacity of CBG, $\mu\text{g}/100\text{ mL}$
		The total level of 11-OCS, $\mu\text{g}/100\text{ mL}$	Free 11-OCS $\mu\text{g}/100\text{ mL}$	%		
Control (administration of saline)	M, m n	8.7 ± 1.0 3	0	0	8.7 ± 1.0 3	13.8 ± 1.0 3
Experiment (administration of the RS-10)	M, m n	7.9 ± 0.6 7	0.2 ± 0.05	0	7.7 ± 0.6 7	12.5 ± 0.6 7
		After administering RS-10				
Control (administration of saline)	M, m n *p	9.5 ± 0.7 3 >0.05	0.3 ± 0.1 >0.05	0	9.2 ± 0.8 3 >0.05	12.7 ± 0.8 3 >0.05
Experiment (administration of the RS-10)	M, m n *p **p	19.2 ± 1.0 7 <0.001 <0.001	6.2 ± 0.9 7 <0.001 <0.001	32	13 ± 0.8 7 <0.001 <0.001	11.8 ± 0.7 7 >0.05 >0.05

Note: *p is the level of significance of differences between the corresponding indicators in animals of each group in comparison with the initial value. **p is the same in irradiated control rabbits and rabbits protected with RS-10

The level of free corticosteroids reached $6.2 \pm 0.9\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$, which was 32 % of the total amount of 11-OCS, while in normal rabbits, free corticosteroids are practically absent. The content of plasma protein-bound 11-OCS significantly increased from 7.7 ± 0.6 to $13.0 \pm 0.8\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$ (* $p < 0.001$). The binding capacity of CBG after the introduction of RS-10 did not change. The administration of saline did not change either the concentration of corticosteroids or the binding capacity of CBG.

Prophylactic administration of RS-10 makes the reaction of the adrenal cortex in rabbits 2.5-

3 h after irradiation more pronounced than in control animals (** $p < 0.01$) (Table 3).

This is evidenced by a more pronounced increase in the content of total (14.8 ± 0.9 and $11.0 \pm 0.8\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$, * $p < 0.01$) and free (4.0 ± 0.8 and $1.8 \pm 0.5\ \mu\text{g}/100\text{ mL}$, * $p < 0.05$) 11-OCS, respectively, in protected and control irradiated rabbits. In this case, the amount of free 11-OCS in the irradiated control was 15 %, and in the protected irradiated rabbits, 25 % of the total amount of 11-OCS in the blood. The binding capacity of CBG in both groups of

Table 3. Influence of prophylactic administration of RS-10 on the total level of 11-OCS in irradiated rabbits

A group of rabbits	Indicators	Time after irradiation						
		Before irradiation, $\mu\text{g}/100 \text{ mL}$	2.5 hours	4 days	8 days	14 days	21 days	30 days
Irradiated control	M, m	7.3 ± 0.9	11.0 ± 0.8	5.1 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4.2 ± 0.7	5.3 ± 0.5	6.7 ± 0.5
	n P*	17	16	15	12	7	6	6
Protected with RS-10	M, m	7.5 ± 0.5	14.8 ± 0.9	6.7 ± 0.5	6.2 ± 0.9	4.7 ± 1.2	6.0 ± 0.6	7.7 ± 0.7
	n *p **p	25	25	16	8	7	10	13
			<0.01	<0.05	<0.01	<0.02	>0.05	>0.05
			<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
			<0.01	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Note: *p is the level of significant differences between the indices in animals of each group before and after irradiation; **p is the same in control animals irradiated and protected with RS-10.

animals did not change. The appearance of a free fraction of corticosteroids in the first hours after irradiation in control animals and animals protected with RS-10, as well as in intact rabbits after administration of RS-10, is due only to an increase in the total level of hormones, which is a typical reaction for a nonspecific stress state.

In the late period of radiation sickness (on the 4th, 8th, and 14th days), the total content of 11-OCS in control rabbits decreased and was, respectively, $5.1 \pm 0.4 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (*p < 0.05), $4.1 \pm 0.3 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (*P < 0.05) and $4.2 \pm 0.7 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (*P < 0.02). On the 21st and 30th days, it returned to the initial one, amounting to 5.3 ± 0.5 and $6.7 \pm 0.5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$. Before and

after this period, it fluctuated within the original values. In protected rabbits on days 4 and 8, the total hormone content was $6.7 \pm 0.5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and $6.2 \pm 0.9 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and was significantly higher than in control animals, in which these indicators had a level of 5.1 ± 0.4 and $4.1 \pm 0.3 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (**p < 0.05). Some of the irradiated rabbits, both controlled and protected, died. The rest of the animals remained alive during the entire observation period, that is, over 30 days.

To assess the role of the functional state of the adrenal cortex in the outcome of radiation sickness, the changes in the total level of 11-OCS in the blood were examined separately in dead and surviving animals (Figure 1).

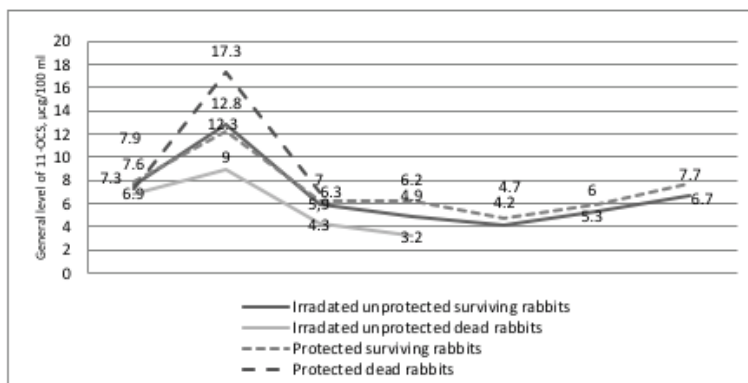


Figure 1. Dynamics of changes in the total level of 11-OCS in irradiated and protected rabbits, depending on the outcome of radiation sickness. *p, *p1 is the level of significance of differences between the indicators in animals in each group before and after irradiation; **p, **p1 - the same for dead and surviving in each group.

SIGNIFICANCE OF CORTICOSTEROIDS BINDING TO BLOOD PLASMA PROTEINS

The shifts in the adrenocortical reaction in all the studied animals were the same type, but their severity was different. In protected animals, the reaction of the pituitary-adrenal system in the first hours after irradiation was more pronounced in the dead than in the surviving animals (17.3 ± 1.3 and 12.3 ± 0.7 $\mu\text{g}/100$ mL, respectively, $**p_1 < 0.01$). In animals irradiated without protection, on the contrary, the reaction of the adrenal cortex in the survivors was more pronounced than in the dead (12.8 ± 1.4 and 9.0 ± 0.4 $\mu\text{g}/100$ mL, respectively, $**p < 0.05$). In the control rabbits that died at the height of radiation sickness, the total content of 11-OCS was always significantly lower than in the survivors, both not receiving and receiving RS-10 ($*p_1 < 0.01$, $*p < 0.05$).

Notably, the level of 11-OCS after irradiation in surviving animals (both protected and control) was almost the same at all stages of radiation sickness (Figure 1). In all the dead rabbits, the reaction of the adrenal cortex in the first hours after irradiation was either weaker or much stronger than in the surviving ones. The severity of the primary reaction of the adrenal cortex, apparently, is associated with the mechanisms that determine radioresistance. The same increase

in the total hormone level in surviving animals (both protected and control) may indicate that the mechanisms of physiological and chemical protection are developing on a common basis. The reaction of the adrenal cortex in surviving animals without protection was an indicator of the 'optimal' level of the hormone. The sharp increase in the total content of corticosteroids in the blood of rabbits that died in the early period after administration of RS-10 and irradiation is probably associated with the terminal period of radiation sickness when the concentration of 11-OCS in the blood increases. Evaluating the functional state of the adrenal cortex in the late stages of radiation sickness reveals that the administration of RS-10 promotes the preservation of the pituitary-adrenal system activity.

Investigation of corticosteroid-protein interaction in control and protected rabbits showed that an increase in the level of total and free 11-OCS in the blood in the first 2.5-3 hours after irradiation is not accompanied by a change in the binding capacity of CBG (12.3 ± 0.8 $\mu\text{g}/100$ mL and 11.9 ± 0.9 $\mu\text{g}/100$ mL, respectively) (Table 4).

Table 4. Change in the total level of free 11-OCS and the binding capacity of CBG in protected and control irradiated rabbits

Group of rabbits	Indicators	Before irradiation		After irradiation											
		BC of CBG ($\mu\text{g}/100$ mL)	BC of CBG ($\mu\text{g}/100$ mL)	2.5 hours		FH %	4 th day				8 th day				
				TL ($\mu\text{g}/100$ mL)	FH ($\mu\text{g}/100$ mL)			BC of CBG ($\mu\text{g}/100$ mL)	TL ($\mu\text{g}/100$ mL)	μg	%	%	BC of CBG ($\mu\text{g}/100$ mL)	TL ($\mu\text{g}/100$ mL)	FH ($\mu\text{g}/100$ mL)
Protected by RS-10	M, m	12.9 \pm 0.6	12.3 \pm 0.8	15.6 \pm 1.3	4.0 \pm 0.8	25	8.3 \pm 0.8	8.0 \pm 0.8	0.8 \pm 0.2	10	9.6 \pm 0.2	8.2 \pm 0.7	Practically absent	4	
	n	10	10	10	10		8	8	8		7	7			
	*p		> 0.05				> 0.001				> 0.001				
Control irradiated	M, m	13.1 \pm 0.8	11.9 \pm 0.9	12.2 \pm 1.0	1.8 \pm 0.5	15	3.8 \pm 0.5	5.8 \pm 0.6	2.3 \pm 0.3	39	5.0 \pm 0.4	4.5 \pm 0.2	0.6 \pm	13	
	n	8	8	8	8		6	6	6		5	5	5		
	*p						< 0.01				< 0.01				
	**p		> 0.05	< 0.05	< 0.05		< 0.001	< 0.05	< 0.02		< 0.01	< 0.001			

Note: BC of CBG – binding capacity of CBG (μg %); TL – total level (μg %); FH – free hormone; *P is the level of reliability of differences between indicators in animals of each group before and after irradiation; **p – the same in control irradiated and protected animals.

Later, on the 4th and 8th days of radiation sickness, the binding capacity of CBG decreased both in the control and in the experiment group of animals (**p* < 0,001). However, in protected rabbits, it was significantly higher than in the irradiated control. Irradiation with the administration of RS-10 after 2.5-3 hours led to a greater increase in the total level of the hormone than in the control (***p* < 0.05).

Thus, the formation of the free fraction of the hormone in intact rabbits treated with RS-10, as well as in those irradiated with its prophylactic administration, in the first hours after exposure is due to an increase in the total level of corticosteroids in the blood, since the binding capacity of CBG did not change.

At the same time, at a later time after irradiation, significant differences were found in the protected and control animals in the interaction of the protein with corticosteroids. On the 4th day after irradiation, the control rabbits showed a significant increase in free corticosteroids up to $2.3 \pm 0.3 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (39 % of the total hormone content) against the background of a reduced total level of corticosteroids in the blood ($5.8 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$) and a sharp decrease in the binding capacity of CBG in blood plasma to $3.8 \pm 0.5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (**p* < 0.001). It should be emphasized that the total concentration of 11-OCS exceeded the binding capacity of CBG.

A different picture was observed in the irradiated animals protected by RS-10. The total content of 11-OCS was significantly higher than in the control animals – $8.0 \pm 0.8 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and $5.8 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (***p* < 0.05). Although the binding capacity of CBG in protected animals was reduced; it was more than twice as high in control irradiated rabbits – $8.3 \pm 0.8 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and $3.8 \pm 0.5 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ (***p* < 0.001). As a result of this relationship between the total concentration of 11-OCS and the binding capacity of CBG in protected irradiated rabbits, the amount of free hormone decreased to $0.8 \pm 0.2 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ at $2.3 \pm 0.3 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ in control (**p* < 0.05). Fundamentally similar data were noted on the 8th day after irradiation.

Thus, on the 4th day after irradiation in protected animals, despite the higher total level of the hormone, the content of its free fraction (due to the higher binding capacity of the CBG)

was lower than in the control irradiated animals. On the 8th day after irradiation, in both the control irradiated and protected animals the free fraction of 11-OCS was practically absent. The total level of 11-OCS in protected animals exceeded that in control animals, amounting to $8.2 \pm 0.7 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$ and $4.5 \pm 0.4 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$; ***p* < 0.001, respectively. At the same time, in the control rabbits, the binding capacity of CBG was low ($5.0 \pm 0.6 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$), and in those irradiated after administration of RS-10, the binding capacity of CBG was higher than in the control (**P* < 0.01), although it did not reach the initial value, amounting to $9.6 \pm 0.2 \mu\text{g}/100 \text{ mL}$.

DISCUSSION

The results of the study made it possible to reveal the preventive effect of the radioprotector PC-10 in the context of its effect on the function of the adrenal cortex in healthy and irradiated animals, namely, changes in the binding of corticosteroids to blood plasma proteins. It should be noted that a number of studies are devoted to the preventive properties of PC-10. A high preventive of RS-10 is shown the works of Rozhdestvensky (3,15). However, the author also notes the toxicity of RS-10 to humans (6,15). The high preventive efficacy of the drug RS-10 is shown in experiments on dogs (13). However, in experiments in dogs, there is no analysis of the effect of the radioprotector RS-10 on the protein-steroid interaction of blood plasma of irradiated animals. Other papers present the results of testing the drug RS-10 as an anti-radiation agent in the early stages of acute radiation sickness (14). These studies were carried out without taking into account the effect of the PC-10 protector on the protein-steroid interaction in irradiated and healthy animals.

The advantage of this study is that for the first time, the findings made it possible to describe the prophylactic properties of the radioprotector PC-10 by analyzing its effect on the binding of corticosteroids to blood plasma proteins in irradiated and healthy animals. In the dynamics of radiation sickness in protected RS-10 rabbits, a significantly lower decrease in the binding ability of corticosteroid-binding globulin (CSG) was observed than in control animals. At the height

of radiation sickness on day 4 after irradiation, the total 11-OCS content in protected RS-10 rabbits was higher than in the control, and the level of free hormone was sharply reduced. On the 8th day of radiation sickness, there were practically no free 11-OCS in protected RS-10 and control rabbits, however, in protected animals, the binding ability of CSG was higher than in unprotected (control) animals, in which any stressful effects against the background of reduced binding ability of CSG could lead to the appearance of significant amounts of free 11-OCS.

Prophylactic administration of RS-10 before irradiation reduces the free hormone level and, as a result, leads to a decrease in hypercorticism, increasing the reserve capabilities of the binding ability of the CSG at the height of radiation sickness. Prophylactic administration of the radioprotector RS-10 stimulates, in the first hours after irradiation, corticoid hypersecretion to a level exceeding the plasma binding capacity of the hormone. Thus, an increase in the early, protective reaction of the adrenal cortex and its approach to the optimal is achieved. This confirms the high preventive effectiveness of the drug RS-10. The conclusions of the experiments make it possible to consider RS-10 as an effective anti-radiation agent for the treatment and prevention of acute radiation disease.

CONCLUSIONS

1. One of the mechanisms of the radioprotective effect of the RS-10 radioprotector is to establish the optimal response of the adrenal cortex in the first hours after irradiation. The difference between the early adrenocortical response in irradiated and protected animals from the optimal one towards both its enhancement and attenuation serves as an indicator of the severity of radiation sickness and a prognostic sign of its outcome.
2. Prophylactic administration of RS-10 before irradiation reduces the free hormone level and, as a result, leads to a decrease in hypercorticism, increasing the reserve capabilities of the binding ability of the CSG at the height of radiation sickness.

REFERENCES

1. Anokhin PK. Essays on the physiology of functional systems. Moscow: Book on Demand. 2021:450.
2. Grebenyuk AN, Strelova OYu, Legeza VI, Stepanova EN. Fundamentals of radiobiology and radiation medicine: Textbook. St. Petersburg: FOLIANT Publishing House, LLC. 2012:232.
3. Rozhdestvensky M. The past and future of radiobiology of anti-beam agents at the Institute of Biophysics of the USSR Ministry of Health - FSBI SSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia. *Med Radiol Radiat Saf.* 2016;5:80-89.
4. Vasin MV. Classification of radiation agents as a reflection of the current state and prospects for the development of radiation pharmacology. *Radiats Biol Radioecol.* 2013;53(5):459-467.
5. Legeza VI, Vladimirov VG. New classification of preventive radiation agents. *Radiats Biol Radioecol.* 1998;8(3):416-425.
6. Christmas LM. Classification of radiation agents in terms of their pharmacological signal and conjugacy with the stage of development of radiation damage. *Radiats Biol Radioecol.* 2017;57(2):118-135.
7. Rozhdestvensky LM. Problems of the development of domestic radiation agents in a crisis period: Search for current development directions. *Radiats Biol Radioecol.* 2020;60(3):279-290.
8. Kashiwakura I. Overview of radiation-protective agent research and prospects for the future. *Jpn J Health Phys.* 2017;52(4):285-295.
9. Koukourakis MI. Radiation damage and radioprotectants: New concepts in the era of molecular medicine. *Br J Radiol.* 2012;85(1012):313-330.
10. Vladimirov VG, Krasilnikov II. On some results and prospects for the development of preventive radiation pharmacology. *Rev Clin Pharm Drug Ther.* 2011;9(1):44-50.
11. Kozina YuV, Zukov RA, Slepov EV, Kozina EV. Role of radioprotectors and immunotropes in the prevention of radiation reactions and complications. *Effect. Pharmacother.* 2021;17(2):50-57.
12. Bentzen SM, Trotti A. Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials. *J Clin Oncol.* 2007;25:4096-4103.
13. Horizons PD, Razorenova VA, Sbitneva MF, Andrianova IE. Radioprotective and therapeutic effectiveness of the drug RS-10 in experiments on dogs. *Radiats Biol Radioecol.* 2017;57(5):529-539.
14. Davydova SA. Results of commission tests of the drug RS-10 as a means of early treatment of acute radiation disease. In: Ilyina LA, Samoilova AS,

- editors. Selected materials of the Bulletin of Radiation Medicine. Moscow: FSBI SSC FMBC named after A.I. Burnazyan FMBA of Russia. 2016.p.571-582.
15. Rozhdestvensky LM, Fedotova MI, Romanov AI, Belousova OI. On the ways of implementation and mechanisms of the anti-radiation action of RS-10, mercamine and mexamine. Radiats Biol Radioecol. 2017;57(5):540-544.
 16. Omelchuk NN. Topical issues of prevention of acute radiation disease. National Health. 2018;1:70-75.
 17. Omelchuk NN. Binding ability of blood plasma corticosteroid-binding globulin as a mechanism for increasing the free fraction of hormone in the pathogenesis of acute radiation disease. Radiation and Risk. 2022;31(3):139-146.

Effect of Moringa leaf supplements during pregnancy: Follow-up study on the development of pre-school children in rural area, Indonesia

Efecto de los suplementos con hoja de moringa durante el embarazo: estudio
de seguimiento sobre el desarrollo de niños en preescolar
en área rural, Indonesia

*Andi Dian Purnama Sari Syafri^{1a}, Abdul Salam^{2a}, Veni Hadju^{3a}, Nurzakiah Hasan^{4a},
Nurpudji Astuti Daud^{5b}, Masni^{6c}, Hasan Basri^{7d}

SUMMARY

Moringa leaves (ML) have been proven as a nutrient supplement during pregnancy. This is a study of a follow-up study of experimental research that provided Moringa supplements in the form of flour (GTK) and extract (GEK) as well as iron folate supplements (GBF) to pregnant women. Micronutrients are very important for the development of the child's brain in the uterus and infancy. This study aimed to assess the extent of the effect of Moringa leaf supplementation on pregnant women on the development of children

at preschool age (5-6 years) in Jeneponto Regency. This study is an analytical observational study with a cross-sectional design with a total sample of 301 preschool-age children (5-6 years) taken by purposive sampling in six sub-districts in Jeneponto Regency whose pregnant mothers received moringa leaf and iron folate supplements. Measurement of child development was performed using the Pre-Developmental Screening Questionnaire. Data analysis was done using the SPSS 25 program and statistical analysis with the Kruskal-Wallis test, stratification, and Chi-Square. The sample consisted of 155 boys and 146 girls, with an economic status of 90.36 % lower middle class and 86.7 % of mothers as Income Reporting Threshold (IRT). The results showed that there was no developmental difference between the children whose pregnant mothers were treated with GTK, GBF, and GEK ($p=0.294$). However, the average score of

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.13>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3844-0821>²

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5321-0157>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-9377>⁷

^aDepartment of Nutrition, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

^bDepartment of Clinical Nutrition, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Indonesia

^cDepartment of Biostatistics and KKB, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

Recibido: 3 mayo 2023

Aceptado: 28 de junio 2023

^dPost-Doc in Nutritional Science, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

*Correspondence Address:

Andi Dian Purnama Sari Syafri

E-mail: deeandmoesaja@gmail.com

Address: Jalan Bonto Dg. Ngirate II Lorong 1 No. 10 Kelurahan Tidung, District Rappocini, Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

preschool children in the Moringa group (GEK) showed better development. After control, the results of the stratification test showed that there were differences in the development of preschool children based on Early Childhood Education and Development (ECED) participation in the "no" category in the three groups ($p = 0.022$). Giving Moringa leaf supplements during pregnancy can be an alternative to blood tablets, besides the need for parental attention in maximizing child development through exclusive breastfeeding continued for up to 2 years, stimulation of early development, and children's participation in ECED classes.

Keywords: Pregnant women, moringa leaves, preschool child development.

RESUMEN

Las hojas de moringa (ML) han demostrado ser un suplemento nutricional durante el embarazo. Este es un estudio de seguimiento de una investigación experimental que proporcionó suplementos de Moringa en forma de harina (GTK) y extracto (GEK), así como suplementos de folato de hierro (GBF) para mujeres embarazadas. Los micronutrientes son muy importantes para el desarrollo del cerebro del niño en el útero y la infancia. Este estudio tiene como objetivo evaluar el alcance del efecto de la suplementación con hojas de Moringa a mujeres embarazadas en el desarrollo de niños en edad preescolar (5-6 años) en Jeneponto Regency. Es un estudio observacional analítico con un diseño transversal con una muestra total de 301 niños en edad preescolar (5-6 años) tomados por muestreo intencional en seis subdistritos en Jeneponto Regency cuyas madres embarazadas recibieron hoja de moringa y folato de hierro. suplementos La medición del desarrollo infantil se realizó mediante el Cuestionario de detección previa al desarrollo. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS 25 y el análisis estadístico con la prueba de Kruskal-Wallis, estratificación y Chi-Cuadrado. La muestra estuvo conformada por 155 niños y 146 niñas, con un nivel económico 90,36 % de clase media baja y 86,7 % de madres según el Umbral de Reporte de Ingreso (IRT). Los resultados mostraron que no hubo diferencia de desarrollo entre los niños cuyas madres embarazadas fueron tratadas con GTK, GBF y GEK ($p=0,294$). Sin embargo, el puntaje promedio de los preescolares del grupo moringa (GEK) mostró un mejor desarrollo. Después del control, los resultados de la prueba de estratificación mostraron que hubo diferencias en el desarrollo de los preescolares en función de la participación de Educación y desarrollo de la primera infancia (ECED) en la categoría "no" en los tres grupos ($p = 0,022$).

Dar suplementos de hojas de Moringa durante el embarazo puede ser una alternativa a las tabletas de sangre, además de la necesidad de atención de los padres para maximizar el desarrollo infantil a través de la lactancia materna exclusiva continua hasta los 2 años, la estimulación del desarrollo temprano y la participación de los niños en las clases de ECED.

Palabras clave: Embarazadas, hojas de Moringa, desarrollo del niño preescolar.

INTRODUCTION

Recent evidence reinforces the importance of a woman's nutritional status at conception and during pregnancy, in addition to maternal health, and to ensure healthy fetal development and growth. There are 32 million Small Gestational Age babies each year, which is about 27 % of all births in low- and middle-income countries. Infants with fetal growth retardation also have a significantly increased risk of stunting in the first 1 000 days of life and several types of non-communicable diseases as adults (1).

The Global Nutrition Report, which evaluates the impact of poor consumption patterns on global health, found that despite some progress in improving nutrition, malnutrition rates persist. Worldwide in 2021, there were 149.2 million children < 5 years old who were stunted, 45.9 million were wasting, and 38.9 million children were overweight (2). The nutritional status of the mother is very influential on the health of the child from fetus to adulthood. For a mother, good nutrition is the key to a child's survival and will affect its growth (3). Starting in the uterus until the age of two years is a golden and critical period for growing and developing both physically, mentally, and socially. In that period, the brain will experience rapid development of about 80 % and become a determinant of the quality of human resources in the future (4).

Children with very severe levels of malnutrition result in impairment or hindrance in development. Even children with poor nutritional status have the potential to lose IQ by 10-13 points or decrease intelligence levels (4). Based on World Bank data, in 2017 shows around 250 million children under 5 years old have a risk of not being able to achieve maximum development

(Sub-directorate of Education and Social Welfare Statistics, 2018). A study by Zhang et al., in 2018, estimated that there are more than 200 million toddlers in the world experiencing impaired cognitive and social-emotional development. This condition is at least influenced by various social, biological, and psychological factors. In developing countries, evidence shows four main risks: inadequate cognitive stimulation, stunting, iodine, and iron deficiency, which affect child development by 20 %-25 % (6).

Micronutrient deficiency during pregnancy is common in women of childbearing age in births in low- and middle-income countries, this condition is one of the important risk factors that can affect child development. The global policy recommends giving iron and folic acid (IFA) supplements to pregnant women (7). Micronutrients are very important for the development of the child's brain during the womb and infancy. The condition is an important period for brain formation, laying the foundation for the development of cognitive, motor, and socio-emotional skills in childhood and adulthood. Children with developmentally limited to these skills early in life are at risk for neuropsychiatric problems, poor schooling, low-skill jobs, and poor child care, which contribute to the transmission of intergenerational poverty (8).

Pregnant women are a vulnerable group of nutrition and are one of the objectives of the Supplementary Feeding program which aims to overcome malnutrition by focusing on the needs of macronutrients and micronutrients to prevent low birth weight (Ministry of Health RI, 2018). Efforts to prevent anemia in pregnant women also need to be carried out in an integrated manner to provide other micronutrients in utilizing the potential of local resources so that they are easily accessible to the community and sustainable. One of the potential ingredients of local food that is rich in micronutrients and widely available and can be cultivated is Moringa leaves (*Moringa oleifera*). Moringa trees are easily found throughout Indonesia and even found in many areas of South Sulawesi (10).

The results of the nutritional composition analysis of Moringa leaf extract varietal South Sulawesi in 100 g are protein 12.31 %, fat 18.62 %, provitamin A (β -carotene) 313.47 mg, vitamin E

1549.4 mg, vitamin C 1514.96 mg, iron (Fe) 9.72 mg, zinc (Zn) 3.7 mg and selenium 47.45 mg (11). Moringa leaf supplementation in the group of pregnant women has been carried out in several stages by the Research Team from Hasanuddin University (UNHAS), Jeneponto Regency, in six sub-districts, where the intervention was first carried out in 2016 - 2017, starting in the second trimester of pregnant women, for 90 days. 616 pregnant women were included in the study by considering shelter, environmental sanitation, and the severity of anemia. Intervention in pregnant women was divided into 3 groups, namely Moringa Flour (GTK), Iron Folate (GBF), and Moringa Extract (GEK), and demonstrated that Moringa leaf's tended to protect from undernutrition to the infant but not stunting (12).

Based on the background, and to assess the long-term effects of Moringa leaf supplementation, it was conducted a follow-up study in the preschool age group (5-6 years) born from mothers treated with Moringa leaf supplements during pregnancy, on child development (gross motor, fine motor, speech/language, and social independence) in Jeneponto Regency.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Participants

This study was an analytical observational study, with a cross-sectional design. It was held from November 2022 to January 2023 in six sub-districts in Jeneponto Regency, namely Kelara, Tarawang, Bontoramba, Bangkala, Tamalatea, and Binamu. The population in this study was all children whose mothers received Moringa supplements in the form of flour (GTK) and extract (GEK) as well as iron folate supplements (GBF) during pregnancy and were in six sub-districts in Jeneponto Regency. The number of samples was selected by purposive sampling, namely 301 preschool children, spread across Tamalatea District (GTK=19, GBF=15, GEK=14), Bangkala (GTK=19, GBF=17, GEK=17), Bontoramba (GTK=17, GBF=20, GEK=17), Binamu (GTK=20, GBF=21, GEK=17), Tarawang (GTK=18, GBF=18, GEK=19), and Kelara (GTK=10, GBF=16, GEK=8).

Instruments and Procedures

This study used primary data, in the form of direct interviews with mothers or children's families using questionnaires that have been provided to obtain data on child characteristics and family socioeconomics in the form of child sex, child participation in ECED, maternal education, maternal occupation, and parental income. In addition, measurements of children's nutritional status, and parental stimulation were also measured using stimulation questionnaires adapted from KPSP and measurements of child development using the Pre-Developmental Screening Questionnaire (KPSP). The secondary data used were supporting data from previous studies such as low birth weight (BBLR), exclusive breastfeeding history, immunization, and division of intervention groups.

Researchers need 20-30 minutes to collect the necessary data because measuring child development requires the readiness of the child to be measured so that the data obtained is accurate. There are instruments for measuring child development using KPSP such as stationery (pen and paper), baseball, 4-color picture paper, picture paper with a "+" sign, and a box shape.

Data analysis was performed using the SPSS package, version 25, with Kruskal-Wallis and Chi-Square tests for bivariate analysis and the Multinomial Regression Analysis test for multivariate analysis. This research has been approved by the Health Research Ethics Committee of Hasanuddin University with the recommendation of ethical approval number: 12854/UN4.14.1/TP.01.02/2022.

RESULT

Respondents were distributed across six sub-districts in Jeneponto Regency where GTK and GBF were highest in Binamu District, and GEK was highest in Tarowang District. The male sex was highest in the GBF group at 57 % and the female was highest in GEK at 52.7 %, not BBLR was highest in GTK at 98.1 % and BBLR was highest in GBF at 7.5 %, History of Exclusive Breastfeeding was highest in GBF and GEK at 57 %, and not exclusive breastfeeding was highest

in GTK 44.7 %, Complete immunization history was highest in GTK at 53.4 and incomplete was highest in GTK at 53.4 %. Good category parental stimulation was highest in GTK at 72.8 % while the less category was highest at GEK at 30.8 %. For ECED participation, the most GEK group entered ECED at 89 % and the most non-ECED participation is GBF at 21.5 %, good nutritional status was highest in GBF at 90.7 % and malnutrition was highest at GEK at 18.7 %. Based on maternal education, elementary school was highest in GTK (10.7 %), elementary school was highest in GBF (44.9 %), junior high school was highest in GEK (23.1 %), and high school was highest in GTK (26.2 %). Diploma and S1 were highest in GBF (9.3). Family income <Rp.1 million/month was highest in GBF (13.1 %), ≥ income of 1 million-3 million/month was highest in GTK (81.6 %), and > 3 million/month was highest in GBF (12.1 %). The results of the Chi-Square test on the characteristics of the child's birth weight showed a difference in the intervention group when pregnant women with the child's birth weight ($p < 0.005$) (Table 1).

As shown in Table 2, from 301 respondents in six sub-districts in Jeneponto Regency, the development of preschool-age children in the "appropriate" category was higher in the GEK group at 68.1 %, while the development of children in the "dubious" category was higher in the GBF group at 33.6 % and in the development of children in the "deviant" category was higher in the flour group at 11.7 %.

Bivariate analysis using the Kruskal-Wallis's test for aspects of preschool child development (5-6 years) obtained $p = 0.286$ where $p > 0.05$. This shows that H_0 is accepted, and H_a is rejected which means there is no difference in the development of preschool children (5-6 years) between GTK, GBF, and GEK groups. Furthermore, based on the average test results for aspects of the development of preschool children (5-6 years), the GEK group has a higher mean value of 8.81 compared to GTK and GBF (Table 3).

Stratification Test Analysis Table 4 shows the development of "appropriate" category preschool children with good nutritional status is highest in GEK (71.6 %) and lowest in GBF (56.7 %), Development of "appropriate" category preschool

EFFECT OF MORINGA LEAF SUPPLEMENTS DURING PREGNANCY

Table 1. Frequency Distribution based on Distribution, Characteristics of Pre-school Children (5 - 6 years), and Family Socio-Economy in Jeneponto Regency

Characteristic	GTK (n=103)		GBF (n=107)		GEK (n=91)		P value*
	n	%	n	%	n	%	
Gender							
Male	51	49.5	61	57	43	47.3	0.346
Woman	52	50.5	46	43	48	52.7	
Birth weight							
No BBLR	101	98.1	99	92.5	88	96.7	0.121
BBLR	2	1.9	8	7.5	3	3.3	
History of exclusive breastfeeding							
Exclusive	57	55.3	61	57	52	57.1	0.959
Not Exclusive	46	44.7	46	43	36	42.9	
Immunization							
Complete	55	53.4	53	49.5	41	45.1	0.510
Incomplete	48	46.6	54	50.5	50	54.9	
Nutritional Status (BW/BH)							
Good Nutrition	87	84.5	97	90.7	74	81.3	0.157
Malnutrition	16	15.5	10	9.3	17	18.7	
Parental stimulation							
Good	75	72.8	76	71	63	69.2	0.860
Less	28	27.2	31	29	28	30.8	
ECE Participation							
Yes	89	86.4	84	78.5	81	89	0.100
Not	14	13.6	23	21.5	10	11	
Mother's Education							
Did not finish elementary school	11	10.7	9	8.4	6	6.6	0.828
SD	40	38.8	48	44.9	39	42.9	
JUNIOR	17	16.5	20	18.7	21	23.1	
SMA	27	26.2	20	18.7	18	19.8	
Diploma / S1	8	7.8	10	9.3	7	7.6	
Mother's Work							
Housewife	93	90.3	92	86	76	83.5	0.67
Farmer/seaweed/garden laborer	2	1.9	4	3.7	4	4.4	
Honorary	3	2.9	6	5.6	7	7.7	
Self-employed	3	2.9	4	3.7	3	3.3	
Civil servants/teachers	3	1.9	1	0.9	1	1.1	
Family income							
< Rp. 1 million/month	13	12.6	14	13.1	10	11	0.570
≥ Rp. 1 million – 3 million / month	84	81.6	80	74.8	71	78	
> Rp. 3 million/month	6	5.8	13	12.1	10	11	

Source: Primary Data, 2023, *Chi-Square test.

children who have a history of not being low weight, highest in GEK (69.3 %) and lowest in GBF (56.6 %), Development of “appropriate” category preschool children who have a history of

exclusive breastfeeding, highest in GEK (65.4 %) and lowest in GEK (54.4 %), Development of preschool children in the “appropriate” category based on ECE participation in the “yes”

Table 2. Distribution of Respondent Distribution Based on the Development of Preschool Children in Jenepono District

Preschool-Age Child Development	GTK		GBF		GEK		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Appropriate	60	58.3	62	57.9	62	68.1	184	61.1
Doubtful	31	30.1	36	33.6	19	20.9	86	28.6
Diverge	12	11.7	9	8.4	10	10.3	31	10.3
Total	103	34.2	107	35.5	91	30.2	301	100.0

Source: Primary Data, 2023

Table 3. Average Differences in Development Aspects of Pre-School Children (5-6 Years) Between GEK, GTK, and GBF Groups

Intervention Group	Mean±SD	N	Min	Max	*p Value
GTK	8.53±1.56	103	3	10	0.294
GBF	8.56±1.47	107	4	10	
GEK	8.81±1.44	91	5	10	

Source: Primary Data, 2023, * Kruskal-Wallis Test

category, highest in GEK (67.5 %) and lowest in GTK (65.2 %), Development of preschool children in the “appropriate” category based on immunization history in the “complete” category, highest in GEK (73.2 %) and lowest in GBF (58.5 %), Development of preschool children in the “appropriate” category based on good parental stimulation, highest in GEK (71.4 %) and lowest in GTK (56.3 %), The development of preschool children in the “appropriate” category based on the mother’s education level in the category “not completing elementary school”, highest in GTK (54.5 %) and lowest in GBF (44.4 %), Development of preschool children in the “appropriate” category based on the mother’s work in the category “farmer/seaweed farmer/grass worker/planter”, was the same in the three groups, namely 50 % each, Development of preschool children in the “appropriate” category based on family income in the category “< Rp. 1 million / month”, highest at GTK (61.5 %) and lowest at GBF (57.1 %). In the ECE participation category “no” shows there is a difference in the development of preschool-age children between GTK, GEK, and GBF with p values of 0.022 < 0.05.

DISCUSSION

This is a follow-up study to assess the difference in the development of children whose pregnant mothers received moringa supplementation (extract and flour) and iron folate tablets. The results show that there is no difference in the development of preschool-age children between the three groups (GEK, GBF, and GTK) with a value of p>0.05. However, the average value for the development of preschool children (5-6 years) indicates that the GEK group has a higher mean value of 8.81 when compared to GTK (8.53) and GBF (8.56). Thus, even though there were no statistical differences in the development of preschool children between the three groups (p>0.05), the average showed that preschool children in the GEK and GTK groups had a better development tendency than the GBF group.

This study is in line with research conducted by Hastuti, 2020 in a follow-up study in children aged in ranges of 18-24 months showing no difference between the three groups, Moringa supplements

EFFECT OF MORINGA LEAF SUPPLEMENTS DURING PREGNANCY

Table 4. Results of Pre-School Child Development Stratification Test (5-6 Years) on Control Variables based on Intervention Group in Pregnant Women (GTK, GEK, and GBF)

Control Variables	Child Development	GTK		GEK		GBF		P Value*
		n	%	n	%	n	%	
Nutritional Status								
Good Nutrition	Appropriate	53	60.9	53	71.6	55	56.7	0.100
	Doubt	24	27.6	12	16.2	34	35.1	
	Diverge	10	11.5	9	12.2	8	8.2	
Malnutrition	Appropriate	7	43.8	9	52.9	7	70	0.692
	Doubt	7	43.8	7	41.2	2	20	
	Diverge	2	12.5	1	5.9	1	10	
Birth weight								
Not LBW	Appropriate	58	57.4	61	69.3	56	56.6	0.250
	Doubt	31	30.7	19	21.6	35	35.4	
	Diverge	12	11.9	8	9.1	8	8.1	
LBW	Appropriate	2	100	1	33.3	6	75	0.307
	Doubt	0	0	0	0	1	12.5	
	Diverge	0	0	2	66.7	1	12.5	
History of Exclusive Breastfeeding								
Yes	Appropriate	31	54.4	34	65.4	34	55.7	0.564
	Doubt	19	33.3	11	21.2	21	34.4	
	Diverge	7	12.3	7	13.5	6	9.8	
No Breast Milk Ex-	Appropriate	29	63	28	71.8	28	60.9	0.710
	Doubt	12	26.1	8	20.5	15	32.6	
	Diverge	5	10.9	3	7.7	3	6.5	
ECED Participation								
Yes	Appropriate	58	65.2	55	67.9	55	65.5	0.803
	Doubt	25	28.1	19	23.5	25	29.8	
	Diverge	6	6.7	7	8.9	4	4.8	
Not	Appropriate	2	14.3	7	70	7	30.4	0.022*
	Doubt	6	42.9	0	0	11	47.8	
	Diverge	6	42.9	3	30	5	21.7	
Immunization								
Complete	Appropriate	33	60	30	73.2	31	58.5	0.213
	Doubt	14	25.5	8	19.5	19	35.8	
	Diverge	8	14.5	3	7.3	3	5.7	
Incomplete	Appropriate	27	56.3	32	64	31	57.4	0.629
	Doubt	17	35.4	11	22	17	31.5	
	Diverge	4	8.3	7	14	6	11.1	
Parental Stimulation								
Good	Appropriate	50	66.7	45	71.4	53	69.7	0.590
	Doubt	18	24	10	15.9	18	23.7	
	Diverge	7	9.3	8	12.7	5	6.6	
Less	Appropriate	10	35.7	17	60.7	9	29	0.120
	Doubt	13	46.4	9	32.1	18	58.1	
	Diverge	5	17.9	2	7.1	4	12.9	
Mother's Education Level								
Did not finish elementary school	Appropriate	6	54.5	3	50	4	44.4	0.761
	Doubt	3	27.3	3	50	4	44.4	
	Diverge	2	18.2	0	0	1	11.1	

Continued in page 619...

...continuation Table 4. Results of Pre-School Child Development Stratification Test (5-6 Years) on Control Variables based on Intervention Group in Pregnant Women (GTK, GEK, and GBF)

Control Variables	Child Development	GTK	GEK	GBF	P Value*			
SD	Appropriate	21	52.5	25	64.1	23	47.9	0.338
	Doubt	16	40	9	23.1	21	43.8	
	Diverge	3	7.5	5	12.8	4	8.3	
JUNIOR	Appropriate	10	58.8	16	76.2	12	60	0.787
	Doubt	4	23.5	3	14.3	5	25	
	Diverge	3	17.6	2	9.5	3	15	
SMA	Appropriate	18	66.7	13	72.2	14	70	0.684
	Doubt	6	22.2	2	11.1	5	25	
	Diverge	3	11.1	3	16.7	1	5	
Diploma and PT S1	Appropriate	5	62.5	5	71.4	9	90	0.485
	Doubt	2	25	2	28.6	1	10	
	Diverge	1	12.5	0	0	0	0	
Mother's Work IRT	Appropriate	55	59.1	52	68.4	51	55.4	0.227
	Doubt	27	29	16	21.1	34	37	
	Diverge	11	11.8	8	10.5	7	7.6	
Farmer/farmer Seaweed/seaweed aborer/planter	Appropriate	1	50	2	50	2	50	0.572
	Doubt	1	50	1	25	0	0	
	Diverge	0	0	1	23	2	50	
Mother's Work Honorary	Appropriate	2	66.7	6	85.7	5	83.3	0.297
	Doubt	0	0	1	14.3	1	16.7	
	Diverge	1	33.3	0	0	0	0	
Self-employed	Appropriate	0	0	2	66.7	3	75	0.071
	Doubt	3	100	0	0	1	25	
	Diverge	0	0	1	33.3	0	0	
Civil servants	Appropriate	2	100	0	0	1	100	0.135
	Doubt	0	0	1	100	0	0	
	Diverge	0	0	0	0	0	0	
Family Income < Rp. 1 M / Month	Appropriate	8	61.5	6	60	8	57.1	0.336
	Doubt	3	23.1	4	40	6	42.9	
	Diverge	2	15.4	0	0	0	0	
≥ Rp. 1 million – 3 million / month	Appropriate	49	58.3	49	69	49	61.3	0.438
	Doubt	25	29.8	14	19.7	25	31.3	
	Diverge	10	11.9	8	11.3	6	7.5	
> 3M/Month	Appropriate	3	50	7	70	5	38.5	0.311
	Doubt	3	50	1	10	5	38.5	
	Diverge	0	0	2	20	3	23.1	

Source: Primary Data, 2023, *Chi-Square test

in the form of flour (GEK) and extract (GEK) as well as iron folate supplements (GTK), with a trend of personal social development, fine motor, language; and gross motor in GEK and GEK group children was better than in the GTK group (10).

The effect of supplementation during pregnancy on child growth and development has been widely studied. Prado et al., in research involving 487 children in Indonesia, found that in pregnant women who are malnourished or

anemic, the provision of Maternal Multiple Micronutrient Supplements during pregnancy can improve the motor and cognitive development of children up to the age of 3.5 years (8).

Child development is influenced by many factors based on the period of growth and development, namely prenatal, natal, and postnatal but broadly speaking, child development factors are divided into internal (genetic) and external (environmental) factors including parental stimulation, nutrition, and sex (13).

Development is a process that does not stop from conception to closing age. The development of offspring after birth is easier to observe. The development process of each individual is different, some are fast and slow. Nevertheless, every stage of development will move forward. Normal development does not mean being free from the risk of growth and development disorders. Risk factors can come from genetics, living environment such as family, society, physical, biological, socio-cultural environment, and more broadly the political-economic environment of a country. That is why it is important to pay attention to monitoring the child's development from every possible risk through developmental screening so that if suspicion is found, immediately carried out assessment, diagnosis, management, and referral are (14).

Murcia et al. evaluated the impact of supplementation during pregnancy on aspects of child development by assessing the relationship between iodine supplementation during pregnancy on cognitive or motor function in children, and although there was no link between the two variables they found a positive relationship between low urine sodium and low cognitive scores in childhood (15).

Moringa supplementation studies have been carried out in different stages of life, starting from pregnancy, and breastfeeding, and followed up to children aged 5-6 years with different variables. The use of moringa supplementation is an effort to utilize the local potential that is widely available in South Sulawesi, especially in Jeneponto Regency which is a suitable location for cultivating moringa plants. Moringa can grow in tropical and subtropical regions, so it is easily cultivated throughout the region. Moringa leaves contain

many minerals, one of which is calcium which is referred to as a type of mineral that is important for growth, vitamins, and important phytochemicals such as tannins, sterols, terpenoids, flavonoids, and others. However, it is of concern that the composition of the nutritional content in moringa differs depending on the planting location (16).

Supplementation of pregnant and lactating women has a positive impact on growth and development in a birth. This study showed that the development of children was higher in the moringa group, namely GEK 68.1 % and GTK 58.3 % compared to the Iron folate group 57.9 %. Meanwhile, the development of doubtful group children was higher in the Iron folate group, which was 33.6 % compared to the GEK group at 20.9 and GTK at 30.1 %. Furthermore, the development deviated higher in the moringa group, namely GEK 10.3 %, GTK 11.7 %, and in the folate iron group 8.4 %. This categorical determination is based on the number of scores accumulated based on the developmental pre-screening questionnaire (KPSP).

The human brain is formed early and undergoes continuous development and change. The brain has a function as the center of memory, creating new skills, and receiving information. The brains of adults and children are different, where in children, the brain is plastic which positively means that the child's brain is more easily exposed to learning and enriched. This trait makes the child's brain more sensitive to developmental disorders that come from the environment such as poverty and lack of stimulation (14).

The results of the distribution of respondents based on parental stimulation show that children in the GEK group had the lowest presentation in the category of good parental stimulation (69.2 %) and the highest in the category of receiving less parental stimulation than the GTK and GBF groups at 30.8 %. According to Soetjningsih and Ranuh (14), stimulation is one of the efforts in educating children and this must be done early even when the child is still in the uterus. Parental stimulation is likely one of the reasons why deviant development is higher in GEK than in GTK and GBF.

The stage of development of children 3-6 years is the preschool stage shows that physical growth will slow down but otherwise psychosocial and

cognitive development will increase. Preschoolers will expand the outdoor environment because playing is used to learn and develop relationships with the surrounding environment. There are three basic needs of children contained in the Convention on the Rights of the Child (1990), namely biomedical physical needs (foster care), emotions or compassion (compassion), and mental stimulation needs (sharpening). From an early age, a child needs to be stimulated to be able to develop motor, emotional-social, speech, cognitive, independence, creativity, leadership, moral and spiritual skills. Stimulation needs in children can be provided through formal, informal, and non-formal activities (17).

The results of the distribution analysis based on early childhood education indicated that the percentage of children who attended Early Childhood Education was highest in the moringa group, namely GEK 89 % and GTK 86.4 % compared to the iron folate group 84 %. The average results of developmental aspects in preschool children show that the average value of child development scores in the moringa group (GEK and GTK) tends to be higher than in the folate iron group, which is 8.81, 8.53 and 8.50, respectively, with a maximum value of 10. While the minimum score in the GEK group was higher than the other groups, where the minimum value in each was GEK = 5, GTK = 3, and GBF = 4. This shows that there is a tendency for child development in the Moringa group (GEK) to be better than in the folate iron group even though statistically it does not show any difference ($p > 0.05$).

The brain is one of the important organs that require high nutritional intake to function optimally. Nutritional deficiencies in certain phases and periods will cause developmental problems, especially if it lasts for a long time. Thus, the mother's nutritional status during pregnancy is an important part of the development of an individual. For example, mothers who experience folate deficiency during pregnancy have a high risk of giving birth to babies with neural tube defects; another example is pregnant women whose iron deficiency can cause nerve problems in children that cannot be repaired. Fetuses that do not experience iron deficiency during the womb can support nerve metabolism, the development of dendrites and synapses,

neurotransmitter synthesis, and the onset of myelination (18).

Moringa supplementation in pregnant women has been shown to increase hemoglobin (Hb) levels and prevent anemia in pregnant women or the impact of other micronutrient deficiencies. Nurdin et al. (19) in Jeneponto showed that moringa supplements can prevent anemia. In addition, Arundhana et al. (20) observed in the same group of pregnant women that the size of the baby's placenta presented a better size than the placenta of babies whose mothers were only given iron folate. It has been reported that due to the presence of methanol, moringa extracts show antioxidant capacity. Using DPPH (2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl) to evaluate the antioxidant capability to scavenge free radicals it was shown that moringa extract contains bioactive compounds able to donate hydrogen to free radicals thereby removing odd electrons that are responsible for free radical generation. Additionally, it is capable of offering protection against oxidative damage caused by free radicals, thus acting as a free radical scavenger (21); proffering a protective effect to cells and minimizing the destructive effect of free radicals on DNA that causes damage to placental growth and fetal weight.

The condition of stunting in children affects development. Stunting is an impact that occurs due to chronic malnutrition because the development requires adequate nutrients such as iodine, folic acid, iron, and zinc. These may cause neurodevelopmental disorders, changes in neurogenesis and cell apoptosis as well as dysfunction of synapses resulting in developmental delay that affects areas of the brain involved in cognition, memory, and locomotor skills. The relationship between stunting and cognitive function also has been demonstrated, and children who were persistently stunted had significantly lower cognition than children who were not stunted. The effects of stunting on neurocognitive function are severe. Stunted children have stunted brains and live stunted lives, preventing entire communities from developing, and affecting other aspects of development, such as motor and social independence in children (22).

A follow-up study conducted by Basri et al. (23) showed that administration of *Moringa*

oleifera extract during pregnancy prevents the incidence of stunted growth in children aged 30-42 months, where children in the moringa intervention showed the lowest prevalence of stunting. In the same study, it was also found that motor development in children is associated with the incidence of stunting, underweight, and wasting, possibly because one of the determinants of stunting is low birth weight, and moringa supplementation in pregnant women can prevent these.

All aspects that affect a child's development are equally important internally and externally. To achieve quality in child development it is required comprehensive and integrated knowledge starting from the uterus until the child reaches the age of 6 years. That is why is important the role of the mother, and her adequate physical and mental state, since she plays multiple roles in a child's development, as she is a teacher in every aspect of a child's developmental growth – social emotional, physical, cognitive, and independence. In a psychological sense, the relationship between mother and child: emotional warmth, personal care, and sensory stimulation are considered essential to healthy personality development and are particularly important in infancy and the early years of childhood.

In this regard, the level of maternal education in this study after analysis by excluding intervention group factors during pregnancy (GEK, GTK, and GBF) showed statistical differences in child development based on maternal education level ($p < 0.05$). Mothers with higher education and sufficient knowledge of child development tend to pay more attention to their children's development. A mother who does not pay much attention to the development of her child results in developmental delays in the child. The consequence is that children become insecure, hesitant in acting, and less happy so there is minimal interaction and become introverted figures (24).

The frequency distribution of preschool and family socioeconomic characteristics, namely in maternal work, showed above 80 % among the three groups as housewives, family income above 70 %, namely \geq Rp. 1 million – 3 million

per month among the three groups, children's nutritional status was good above 81 %, complete immunization history above 45 %, exclusive breastfeeding history above 50 % and low birth weight above 91 % even though there were no statistical differences. For child development, these variables are part of parents' affection and attention to their children in meeting their needs that can support their growth and development. In traditional families that consider the wife as their place at home and the husband who earns a living is slightly starting to shift, although the mother also helps to make a living, if the husband/father is able to collaborate in parenting (the wife/mother does not carry a double burden) then the environment has a positive impact on the development of children, including children trained to cooperate, responsibility, help, and affection. A child has the right to receive good care from his parents including the fulfillment of nutrition (food), health care, education, and protection to optimize mental, emotional, and social development in children. In addition, socioeconomic circumstances and parenting patterns also have a role in child development (14).

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

There was no difference in the development of pre-school age children (5-6 years) between the Moringa Extract Group (GEK), Moringa Flour Group (GTK), and Folate Iron Group (GBF), but based on the average value there was a tendency for better child development in the Moringa group when compared with the iron folate group. Other factors affect child development, such as children's participation in Early Childhood Education and Development (ECED), history of exclusive breastfeeding, and parental stimulation. Moringa supplementation in pregnant women can be used as an alternative to iron folate tablets as a form of utilizing the local potential and the importance of providing child development support such as stimulation of children from the womb to birth and kindergarten participation to maximize developmental potential in children.

REFERENCE

1. CN Series. Executive Summary of the Lancet Maternal and Child Nutrition Series. The Lancet. 2013. p. 1–12. Available from: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/stories/series/nutrition-eng-1461677230583.pdf>
2. Global Nutrition Report. Global Nutrition Report: the State of Global Nutrition. Executive Summary. Glob Nutr Rep. 2021; Available from: <https://globalnutritionreport.org/reports/2021-global-nutrition-report/>
3. Directorate General of Public Health. Guidelines for Infant and Child Feeding Counseling Training (PMBA). Jakarta: Ministry of Health of the Republic of Indonesia; 2019:1-4.
4. Wulandary Pane H, Tasnim, Sulfianti, Hasnidar, Puspita R, Hastuti P, et al. Nutrition and Health. Our Foundation Writes; 2020. Available from: https://www.google.co.id/books/edition/Gizi_dan_Kesehatan/HXz7DwAAQBAJ?hl=id&gbpv=1&printsec=frontcover
5. Sub-directorate of Education and Social Welfare Statistics. Analysis of Indonesian Early Childhood Development 2018; 7. Syria Studies. Jakarta: Central Bureau of Statistics; 2018. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civilwars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625
6. Zhang J, Guo S, Li Y, Wei Q, Zhang C, Wang X, et al. Factors influencing developmental delay among young children in poor rural China: A latent variable approach. BMJ Open. 2018;8(8):1-9.
7. Prado EL, Sebayang SK, Apriatni M, Adawiyah SR, Hidayati N, Islamiyah A, et al. Maternal multiple micronutrient supplementation and other biomedical and socioenvironmental influences on children's cognition at age 9-12 years in Indonesia: follow-up of the SUMMIT randomized trial. Lancet Glob Heal. 2017;5(2):e217-228.
8. Prado EL, Alcock KJ, Muadz H, Ullman MT, Shankar AH. Maternal Multiple Micronutrient Supplements and Child Cognition: A Randomized Trial in Indonesia. Pediatrics. 2012;130:e536-546.
9. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Riskesdas National Report 2018. Health Research and Development Agency. 2018. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
10. Hastuti. Effects of *Moringa oleifera* on Pregnant and Lactating Women on the Incidence of Stunting and Development of Children Aged 18-23 Months in Jeneponto Regency. Unhas Postgraduate. Hasanuddin University; 2020. Available from: <http://sekolahpascasarjanaunhas.blogspot.com/>
11. Zakaria, Hadju V, As'ad S, Bahar B. Effect of *Moringa oleifera* on Quantity and Quality of Breastmilk In Lactating Mothers, Infants 0-6 Month. Media Kesehatan Masyarakat Indonesia (MKMI). 2016;12(3):161–9.
12. Mahmud Nur Ulmy, Abdullah Tahir AA, Arsunan, Bahar Burhanuddin, Hadju Veni. Effect of moringa leaves during pregnancy on growth and morbidity in 0-5 months. Enfermeria Clinica. Enferm Clin. 2020;30(S4):61-65
13. Huda J, Trimawati, Wijayanti F. The Relationship of Nutritional Status with the Development of Preschool-Age Children in PAUD Genuk Ungaran Barat. J Chem Inf Model. 2020;53(9):1689-1699.
14. Soetjningsih, Ranuh G. Child Growth and Development. Two. Jakarta: EGC Medical Book Publisher. 2012:2:283.
15. Murcia M, Espada M, Julvez J, Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Vioque J, et al. Iodine intake from supplements and diet during pregnancy and child cognitive and motor development: The INMA Mother and Child Cohort Study. J Epidemiol Community Health. 2018;72(3):216–22.
16. Gopalakrishnan L, Doriya K, Kumar DS. *Moringa oleifera*: A review on nutritive importance and its medicinal application. Food Sci Hum Wellness. 2016;5(2):49–56.
17. Mansur AR. Growth and Development of Preschool-Age Children. Andalas University Pres. Padang: Andalas University Press; 2019;(1):1–86.
18. Cheatham CL. Nutritional Factors in Fetal and Infant Brain Development. Ann Nutr Metab. 2020;75(suppl 1):20–32.
19. Nurdin MS, Hadju V, Zulkifli A, Arundhana AI. The Effect of Moringa Leaf Extract and Powder to Haemoglobin Concentration among Pregnant Women in Jeneponto Regency. Indian J Public Heal Res Dev. 2018;9(2):262.
20. Arundhana AI, Nurdin MS, Hadju V, Ansariadi, Zulkifli A. The Effect of Moringa-Based Supplementation on Fetal Birth Weight in Jeneponto Regency. J Pharm Nutr Sci. 2018:25-33.
21. Halliwell B. Free radicals and antioxidants—quo vadis? Trends Pharmacol Sci. 2011;(32):125-130.

EFFECT OF MORINGA LEAF SUPPLEMENTS DURING PREGNANCY

22. Basri H. The effects of moringa oleifera extract and powder during pregnancy on stunting and development of children aged 2-5 years. Hasanuddin University; 2022.
23. Basri H, Hadju V, Zulkifli A, Syam A. Stunted and Stimulation Affect Child Development in Jeneponto District, Indonesia. Turkish J Physiother Rehabil. 2021;32(3):15018-22.
24. Puspita L, Umar MY. Wellness and healthy magazine. Wellness Heal Mag. 2020;2:121-126.

Validation study of the Gratitude Questionnaire–Six Item Form in a Venezuelan general population sample of young adults

Estudio de validación del Cuestionario de Gratiitud GQ–6 en una muestra de población general venezolana de adultos jóvenes

Diego García-Álvarez^{*1,a,b,d}, Juan Hernández-Lalinde^{2c}, María José Soler^{3,b,d}, Blanca Rincón-Gill^{4,e}, María Paula Urdaneta-Barroeta^{5,e}

SUMMARY

Introduction: *Gratitude is widely contemplated in philosophy and theology, although its dissemination in psychology and health sciences is scarce. It is defined as the cognitive and affective state of appreciation in a person favored by a benefactor's contributions. The Gratitude Questionnaire–Six Item Form is one of the most used scales for measuring this construct in several sociocultural contexts.* **Objectives:** *The aims were to*

determine the factorial, convergent, and discriminant validity and to identify its reliability and invariance according to gender, age, and residence. Method: *Instrumental research was conducted with 350 Venezuelans. Results:* *The six-item model exhibited a poor fit, leading to the formulation of five alternative models. The unifactorial structure of six items with correlated residuals showed a good fit, although the average variance extracted was low. Cronbach's Alpha reported an acceptable value, yet McDonald's Omega was relatively below the recommended cut-off. The questionnaire exhibited correlations with external variables and confirmed full and partial scalar invariance. Conclusions:* *The properties of the GQ–6 make it suitable for its use in the Venezuelan context; however, its limitations should be reviewed to improve it. It is concluded that the questionnaire can be used to assess gratitude as a protective factor of mental health and as an element to promote well-being and meaningful life.*

Keywords: *GQ-6 psychometric properties, gratitude, mental health, positive psychology.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.14>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9350-785X>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6768-1873>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6289-2951>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0062-6703>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-725X>⁵

^a Universidad Metropolitana, Caracas, Venezuela.

^b Universidad de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

^c Investigador independiente.

^d Asociación Jóvenes Fuertes, Montevideo, Uruguay.

^e Investigadora independiente. Psicóloga

*Correspondencia: Diego García-Álvarez, E-mail: ddgarcia@unimet.edu.ve

Recibido: 26 de mayo 2023

Aceptado: 21 de junio 2023

RESUMEN

Introducción: *La gratitud está ampliamente contemplada en filosofía y teología, aunque su difusión en psicología y ciencias de la salud es escasa. Se define como el estado cognitivo y afectivo de aprecio en una persona favorecida por las contribuciones de*

*un benefactor. El Gratitude Questionnaire-Six Item Form es una de las escalas más utilizadas para medir este constructo en diversos contextos socioculturales. **Objetivo:** Los objetivos fueron determinar la validez factorial, convergente y discriminante e identificar su confiabilidad e invarianza según género, edad y residencia. **Métodos:** Se realizó una investigación instrumental con 350 venezolanos. **Resultados:** El modelo de seis ítems mostró un ajuste deficiente, lo que condujo a la formulación de cinco modelos alternativos. La estructura unifactorial de seis ítems con residuales correlacionados mostró un buen ajuste, aunque la varianza media extraída fue baja. El alfa de Cronbach registró un valor aceptable, pero el omega de McDonald se situó relativamente por debajo del límite recomendado. El cuestionario mostró correlaciones con variables externas y confirmó invarianza escalar total y parcial. **Conclusión:** Las propiedades del GQ-6 lo hacen adecuado para su uso en el contexto venezolano; sin embargo, sus limitaciones deben ser revisadas para mejorarlo. Se concluye que el cuestionario puede ser utilizado para evaluar la gratitud como factor protector de la salud mental y como elemento para promover el bienestar y la vida significativa.*

Palabras clave: GQ-6 propiedades psicométricas, gratitud, salud mental, psicología positiva.

INTRODUCTION

Although gratitude is an ancient concept that philosophers and theologians have considered an elemental virtue for centuries, Judaism, Christianity, Islam, Buddhism, and Hinduism have given importance to this quality, being appreciated as a relevant human attribute and as “the mother of all virtues” (1). The field of psychology has a long way to go in the exploration of gratitude conceptualization and the role of gratitude in the areas of psychological measurement, psychological intervention, and relationship to health and distress variables. Some researchers propose that the gratitude definition would explain this ambiguity since gratitude is not conceptualized as a basic emotion such as anger, sadness, or joy (1). Other authors point out that this attribute has been studied in the social sciences, such as Schwartz, Weiner and Graham, and even Melanie Klein in the psychoanalytic approach, but this interest has not extended to the empirical social disciplines such as psychology, sociology, and anthropology (2).

This study is based on the conceptualization of gratitude proposed by Emmons and McCullough. In this approach, gratitude is defined as an attitude of correspondence toward the provider and the object provided (1). Within the cognitive–emotional theory, writers contend that intentionality is essential to produce gratitude, and actions perceived as disingenuous have the opposite effect (2). This quality belongs to empathic emotions that possess a “central relational theme” the person uses to establish whether what happens to them is favorable. Thus, the central relational theme of gratitude is the recognition of an altruistic action perceived as such when the benefited person empathizes with the benefactor (3,4). These definitions distinguish gratitude as a moral affect, claiming that gratitude stimulates ethical behavior in which people care about others (2). Gratitude is also assumed to be positively related to sympathy, empathy, kindness, trustworthiness, openness, altruism, and modesty; although there are important differences between these concepts, this relationship is explained by the function of promoting prosocial behaviors that are linked to an emotional base that makes the person more predisposed to have a favorable or unfavorable attitude toward a particular response (2).

Based on Emmons and McCullough’s conceptualization of gratitude, the Gratitude Questionnaire–Six Item Form (GQ–6) was created (5). The instrument involved 39 initial items subjected to exploratory factor analysis that identified one dimension explaining 27 % of the overall variance. Only six items were retained in the final scale, a decision based on theory and high factor loadings (5). The factorial validity was endorsed using structural equations. Discriminant validity was set by comparing models in which gratitude was assumed to be distinct from satisfaction, vitality, happiness, optimism, and hope against models in which these constructs were associated (5). The correlations with affectivity, well–being, prosociality, spirituality, and religiosity were estimated. The authors’ research included four studies in which abundant evidence of the instrument’s psychometric quality was obtained (5).

The GQ–6 structure has been examined in Asia, Europe, and Latin America. In 409 students, Sumi found a single dimension through

exploratory and confirmatory factor analyses (6), results replicated in Chile by Carmona–Halathy et al., who obtained a single factor explaining about 66 % of the variance using principal components analysis in 602 participants (7). Hudecek et al. applied a confirmatory factor analysis after administering the GQ–6 to 508 Germans, detecting an appropriate fit by eliminating the sixth item (8). Similar results were reported by Bernabé Valero et al. on 330 Spanish students. These researchers found good psychometric values with an alternative that eliminated the fourth item (9). Previous research in China by Chen et al. with 608 Taiwanese university students coincided with the need to subtract the last item of the scale (10).

Kong et al. validated the unifactorial structure in 1 151 Chinese adults. Nonetheless, it was necessary to correlate the fourth and fifth item residuals to increase the fit (11). Jans–Beken et al. supported the original structure of the questionnaire. Regardless, problems were detected due to the sixth item’s factor loading (12). Caputo also found difficulties with this item after administering the scale to 204 participants, although the confirmatory factor analysis was acceptable (13). Similarly, research conducted by Cabrera–Vélez et al. found problems with the sixth item after applying a confirmatory factor analysis in 1 112 Ecuadorians (14). Langer et al. conducted two studies in Chile. The six–item model was satisfactorily reproduced in an adult group; however, it was necessary to eliminate the sixth item in an adolescent sample to achieve adequate properties (15).

About construct validity, Sumi identified positive correlations with the Satisfaction with Life Scale (SWLS), the Scale of Positive and Negative Experience (SPANE), and the Flourishing Scale (FS–8), but inverse associations with the negative dimensions of the SPANE (6). Similarly, Langer et al. detected associations between the Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) and the Subjective Happiness Scale (SHS) (15). The authors also found negative correlations with the Depression, Anxiety, and Stress Scale (DASS–21) and the PANAS’s negative modules. Chen et al. found a positive relationship between the Revised Life Orientation Test (LOT–R) and some dimensions of the Big Five Personality Test (10). Dixit and

Sinha reported direct relations with the Gratitude Adjective Checklist (GAC) and the Oxford Happiness Questionnaire (OHQ) (16).

Cabrera–Vélez et al. employed the PERMA–Profiler to evaluate the association with the GQ–6. Their results matched the theoretically expected, relating directly and inversely to this instrument’s positive and negative emotions (14). Yüksel and Oguz provided evidence supporting this attribute, uncovering positive relationships with the SWLS, LOT–R, and PANAS (17). These outcomes were equivalent to those of Tachon et al., who identified direct correlations with the SWLS, LOT–R, and the problem–focused and social–support strategies subscales of the Revised Ways of Coping Checklist (WCCL–R). These authors also found that GQ–6 scores were inversely related to the French–Canadian version of the Trait–State Anxiety Inventory (STAI) and the French Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES–D) (18).

Another important characteristic of this questionnaire is its reliability. In this regard, Carmona–Halathy et al. found acceptable values through Cronbach’s Alpha coefficient and item–total correlations (7). In Germany, Hudecek et al. encountered appropriate values with the same statistics (8). Sumi examined the temporal stability finding a significant association between the two measurements, optimum alpha coefficients at each point, and elevated corrected item–total correlations (6). Bernabé Valero et al. obtained adequate Cronbach’s Alpha coefficients for the full scale and each item (9). Kong et al. employed the composite reliability index and discovered adequate figures (11), while Balgiu identified a satisfactory Cronbach’s Alpha in a sample of 250 Romanian students (19). All the other consulted references reported acceptable indices (10,12,13,16–18).

Hudecek et al. validated the GQ–6 invariance in samples from Germany and the United Kingdom in a reduced five–item structure (8). This result was consistent with outcomes evidenced by Langer et al., who ratified the equivalence in their five–item proposal when working with Chilean adolescents and adults employing sex as a group variable (15). Gender was also used as a factor by Cabrera–Vélez et al., who confirmed invariance using the comparative fit index and the

root mean square error by approximation (14). Dixit and Sinha ratified the configural invariance between female and male participants, although they faced difficulties when testing for metric invariance (16). Likewise, Kong et al. validated this attribute according to sex, which coincided with outcomes described by Balgiu in Romania (11,19). Therefore, the international literature has confirmed the invariance of the scale to measure gratitude, that is, the instrument is able to detect true differences in the psychological construct without the implication of some socio-demographic characteristics such as sex (male and female). However, in this research, we also want to know if the instrument is invariant with other characteristics such as place of residence and age. The importance of this advance is to have a scale in Venezuela that measures gratitude, to find differences that are due to the construct in the trajectories of sex, age, and place of residence, and not to errors, biases, or measurement problems, this would allow adequate comparisons by groups for the design of ways to promote gratitude as a correlate of mental health.

The GQ–6 is not the only gratitude measure available. Bernabé–Valero et al. conceived the Gratitude Questionnaire–20 items (G–20), a seven–point Likert scale (9). Klos et al.’s research verified this instrument’s factorial structure (20). Watkins et al. constructed the Gratitude, Resentment, and Appreciation Test (GRAT), which was later condensed into a 16–item version (GRAT–RS) (21,22). Alarcón proposed an 18–item measure encountering an underlying three–dimension structure (23). Auné et al. adapted the Alarcón’s scale in Argentina, research in which the original three–dimensional structure was not replicated; however, a good fit was obtained with a unifactorial model that included 12 of the 18 initial items (24). Cuello and Oros developed a gratitude questionnaire for children aged 9–12 with 15 statements involving a bifactorial configuration (25).

The evidence presented highlights the importance of studying the construct of gratitude in the field of psychology and health sciences, previous studies have indicated the relationship of the construct to mental health outcomes, for example, affectivity, well-being, prosociality, positive emotions, flourishing, optimism and personality, happiness, problem-focused and

social support strategies (5,6,10,14,15–18); while gratitude has been inversely associated with indicators of distress and even possible psychopathology, including negative emotions and affectivity, depression, anxiety and stress (6,14,15,18). All the previous information justifies the development of this research. First, there is a need to deepen the understanding and broaden the dissemination of gratitude as a virtue enhancing well-being and sense of life as indicators of mental health. Secondly, valid and reliable instruments must be developed to capture this construct precisely and correctly. In this regard, it is critical to have scales with a clear and theoretically supported factor structure whose dimensions are sufficiently correlated to have high consistency but differentiated to exhibit adequate discriminant validity. Similarly, these scales must preserve their attributes when used in different environments and administered to homogeneous groups that differ in one or more factors. In other words, the instrument must meet the invariance property for adequate comparison. This assumption is important because it validates the instrument’s ability to remain invariant to characteristics that might be used as comparison factors. If an instrument lacks this property and is used to compare any construct by any sociodemographic aspect, there is a risk of obtaining inappropriate results by detecting significant differences where none exist.

Another reason for this study is the scarcity of South American publications focused on determining the GQ–6 psychometric properties and validating its structure. As far as the authors have ascertained, no similar studies were found in Argentina, Bolivia, Colombia, Paraguay, Peru, Uruguay, or Venezuela. Both have yet to be identified validations of the instrument in non–Spanish speaking countries like Guyana, French Guiana, or Suriname. This situation represents an excellent opportunity to deepen the description of this questionnaire and to improve the understanding of the gratitude construct in the Venezuelan context since no data have been reported on its psychometric performance in Venezuela. Consequently, the dissemination of gratitude will be favored by having an optimal psychometric measure that can be used by health professionals as a reliable resource for the design of interventions in health promotion and prevention

of psychosocial risks in Venezuelan adulthood, as well as a measurement resource to conduct research focused on the relationship between health variables, psychosocial functioning and psychopathology, and even as a resource that will help in the empirical theoretical development of the construct.

Based on the above, the study's objectives and hypotheses were stated. The first objective was to examine the factorial validity of the GQ-6 (2). In this regard, it is assumed that the unifactorial structure will not be reproduced in Venezuela. Therefore, specific changes will be necessary to achieve a satisfactory fit (hypothesis 1). The second objective was to evaluate the convergent validity through the average variance extracted. Consequently, the convergent validity of the GQ-6 in this work will be adequate (hypothesis 2). The third objective was to assess the reliability using Cronbach's Alpha, McDonald's Omega, and the corrected item-total correlation. Since all the references reported at least acceptable internal consistency, it is assumed that such findings will be replicated in this research (hypothesis 3).

The fourth objective was to find the correlation with the PERMA-Profiler dimensions: positive emotions, engagement, interpersonal relationships, meaning, achievement, negative emotions, loneliness, and health perception. It is expected that gratitude will exhibit a significant and positive correlation with the first five dimensions but a negative relationship with the last three. Since these constructs are theoretically differentiable, it is conjectured that the size of these correlations will be small or moderate (hypothesis 4). The PERMA scale was selected for this function because it is theoretically congruent with the positive relationships of the construct of gratitude with measures of mental health and psychological well-being; this scale measures multidimensional psychological well-being with hedonic and eudaimonic items, which allows assessment of validity with other differentiable constructs. It is also one of the variables used in the validations of the GQ-6 to assess convergent validity in international studies (6,14). The fifth objective was to evaluate the invariance according to sex, age, and residence. It is presumed that the findings of this work will be concurrent with the references. Hence, the questionnaire will be invariant to these characteristics and can be used

to contrast gratitude according to these factors (hypothesis 5).

METHODOLOGY

Type of research and design

Instrumental research was implemented to validate the GQ-6 (26). This is the recommended research design in psychology for examining the psychometric properties of measurement instruments, such as reliability and validity, which includes the design, validation, and adaptation of scales.

Participants

The sample comprised 350 Venezuelans selected through non-probabilistic sampling considering: a) aged 18-40; b) resides in Venezuela or overseas; c) identify with any gender; d) have any education level; e) have any marital status; and f) not have physical, cognitive, or emotional conditions that affect their participation. A power analysis was performed to determine the sample size considering the root mean square error by approximation and assuming a cut-off 0.08 (27). The degrees of freedom were specified by selecting the structural equation model with the greatest number of individuals. Cohen's *d* statistic was used to detect a moderate effect, setting it at 0.50 (28). The power was set to 0.80. The calculation was made with the SemTools package (29) and GPower software (30), showing that 323 people would be necessary.

The Gratitude Questionnaire-Six Item Form (GQ-6)

The Spanish version of the questionnaire originally proposed by McCullough et al. (1,2,5) and later validated by Carmona-Halty et al. (7) was administered in this research to measure the construct of interest. The instrument consists of six items configured on a seven-point Likert scale assessing the individual's disposition towards gratitude. This adaptation has adequate factorial, convergent, and discriminant validity and acceptable reliability values calculated using

Cronbach's Alpha and McDonald's Omega coefficients. Likewise, correlations have been recorded between the instrument scores and external constructs such as life satisfaction, optimism, personality, and positive affect. The Gratitude Questionnaire Six–Item Form has been administered in Spanish–speaking countries such as Spain, Chile, and Peru (7,9,14).

The PERMA–Profiler

The PERMA–Profiler is based on Seligman's multidimensional theory of well–being (31). It is a five–point Likert scale with twenty–three items, including five dimensions: Positive Emotions (P), Engagement (E), Relationships (R), Meaning (M), and Achievements (A). In addition, the questionnaire has unique items through which Perception of Health (H) and Negative Emotions (N) are used as controls. Butler and Kern (32) found adequate reliability, detecting a Cronbach's Alpha of 0.94 for the overall and values ranging from 0.71 to 0.91 for the subscales. Evidence that supported the factorial, convergent, and divergent validity was also reported in this work. Additionally, research undertaken in the Venezuelan context supported its internal consistency through Cronbach's Alpha and McDonald's Omega of 0.91 and 0.89, respectively (33).

Procedure

Data was collected through a virtual survey published on social networks. The aims and implications of the study were disclosed to all participants, emphasizing that participation was voluntary and did not imply any risk to their mental, physical, or emotional health. It was also indicated that the collaboration did not imply any remuneration, that the information would only be used for academic and research purposes, and that sensitive data would be preserved, preserving anonymity and confidentiality. In addition, it was explained that the individual could leave the study at any time without negative repercussions. All this information was carefully included in the informed consent given to all participants at the beginning of the research. Finally, the standards of the American Psychological Association (APA)

and the “Federación de Psicólogos de Venezuela” (FPV) were always followed. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Jóvenes Fuertes (protocol code: JFC130921/ September 2021).

Data analysis

First, the data set was inspected to corroborate that no transcription and tabulation errors existed. Subsequently, missing data analysis was performed, revealing at most 5 % missing values for variables and cases. Therefore, no records from the data set were eliminated from the analysis (34). Outliers were also examined using the robust Mahalanobis distances (35), detecting a moderate amount of these observations. Likewise, the normality assumption was explored with the Mardia test (36), finding significant departures from this hypothesis. In this regard, the maximum likelihood method with scaled statistics and robust standard errors proposed by Satorra–Bentler (37) was used. This technique is proper for working with an instrument with more than five options when the data are not normal, and the presence of outliers is not negligible (38).

The fit was determined through the Chi–Square test and the normed Chi–Square statistic. The Comparative Fit Index (CFI), Tucker–Lewis Index (TLI), Root Mean Square Error by Approximation (RMSEA), and Standardized Root Mean Square Residual (SRMR) were also considered. The cut–off points for these measures were based on the most common literature references and can be visualized in Table 2 (39). Convergent validity was calculated using the Average Variance Extracted (AVE) and Composite Reliability (CR) using a cut–off of 0.50 and 0.70, respectively (40). A correlation analysis was conducted with the PERMA–Profiler scale to support the validity and provide evidence for the construct nomological network. Since Pearson's coefficient assumptions were not met, the Spearman's Rho statistic was used considering the following cut–off points: weak (0.10), moderate (0.30), and strong (0.50) (41,42).

The reliability and internal consistency of the Gratitude Questionnaire Six–Item Form were

verified with Cronbach's Alpha and McDonald's Omega statistics (43). The corrected item-total correlation coefficient (CITC) was also calculated to complement this study phase. Measurement invariance (MI) was established using multigroup confirmatory factor analysis. In this regard, configural, metric, and scalar invariance was assessed by comparing the Chi-Square statistic of the nested models with its corresponding significance. The difference in the CFI was also used, considering acceptable values equal to or less than 0.010 (44). Data analysis was performed with Lavaan, SemPower, SemTools, Psych, MVN, and GPower (29,30,45-48). The significance was set at 0.05, whereas the RMSEA confidence interval was fixed at 90 %.

RESULTS

Sociodemographic characteristics of the participants

A total of 350 people participated in the study, of whom 238 identified themselves as women (68 %), whereas 106 recognized themselves as men (30.29 %). Likewise, four people preferred not to answer the question (1.14 %), while two participants associated themselves with another gender. Concerning marital status, 322 were single (92 %), 15 were married (4.29 %), two were divorced (0.57 %), and 11 were living with a partner (3.14 %). Regarding the academic level, 230 had high school degrees (65.71 %), 90 had bachelor's degrees (25.71 %), 18 had technical degrees (5.14 %), 11 had master's degrees, and only one person had a Ph.D. (0.29 %). In addition, 267 lived in Venezuela (76.29 %), while 83 lived outside the country (23.71 %). Finally, age ranged from 18 to 37 years and averaged 22.24 ± 3.00 (95 % CI: 21.92 - 22.56).

Descriptive analysis of the items

The descriptive analysis of the items is depicted in Table 1. Note that the first and fifth items exhibited an elevated negative skewness, while kurtosis was high in the first, fourth, and fifth. Shapiro-Wilk's statistics were significant for all elements, which rejected the univariate

normality assumption. Likewise, Mardia coefficients for skewness and kurtosis were significant and invalidated the multivariate normality conjecture. The corrected item-total correlation was higher than 0.30, although the third and sixth items reflected slightly lower values. The participants' scores evidenced high levels of gratitude, ranging from 4.94 to 6.40, with a standard deviation varying from 1.21 to 1.80.

Factorial validity, convergent validity, and reliability of the GQ-6's theoretical models

The GQ-6's factorial validity was tested based on the models proposed in the literature and described in the introduction. Thus, four unidimensional models were subjected to the CFA specified in the statistical analysis: a six-item model (M1), a five-item model eliminating the sixth item (M2), a five-item model excluding the third item (M3), and a four-item model eliminating both the third and sixth items (M4). Table 2 shows that none of these proposals showed satisfactory fit indexes. All the normed Chi-Square statistics were considerably higher than 3.00, and none of the TLI was higher than 0.90. In addition, the RMSEA was always greater than 0.08. Although reliability was good in all four alternatives, the AVE was always below 0.50. The above results motivated the need to evaluate other options and suggest the model described below.

Factorial validity, convergent validity, and reliability of the GQ-6's proposed model

The model proposed in the present study is based on the six-item unifactorial structure allowing for residual correlation between statements 1-4, 2-5, and 3-6 (M5). It is important to note that the employed residual correlation is justified from a theoretical point of view due to the similarity of the related items. Table 2 indicates that this configuration presents a substantial improvement in fit when compared to the reference models. Nonetheless, both the AVE and McDonald's omega coefficients were lower than the suggested cut-off point. Consequently, this model was chosen to establish the validity of the instrument through correlation with external

VALIDATION STUDY OF THE GRATITUDE QUESTIONNAIRE–SIX ITEM FORM

Table 1. Descriptive analysis of the GQ–6 items.

Items	Description	M (SD)	g1 (g2)	SW (CITC)
1	I have so much in life to be thankful for (Tengo muchísimo en la vida por lo que estar agradecido)	6.31 (1.32)	–2.52 (6.47)	0.58 (0.50)
2	If I had to list everything that I felt grateful for, it would be a very long list (Si tuviera que hacer una lista por todo lo que me siento agradecido, sería una lista muy larga).	5.55 (1.52)	–1.14 (0.75)	0.84 (0.51)
3a	When I look at the world, I don't see much to be grateful for (Cuando miro al mundo, no veo mucho por lo que estar agradecido).	5.51 (1.80)	–1.06 (–0.10)	0.79 (0.36)
4	I'm grateful to a wide variety of people (Le estoy agradecido a muchas personas diferentes).	5.95 (1.34)	–1.65 (2.66)	0.76 (0.60)
5	As I get older I find myself more able to appreciate the people, events, and situations that have been part of my life history (A medida que pasan los años me veo más capaz de valorar a las personas, los acontecimientos y las situaciones que han formado parte de mi historia).	6.40 (1.21)	–2.83 (8.58)	0.55 (0.47)
6a	Long amounts of time can go by before I feel grateful to something or someone (Puede pasar mucho tiempo antes de que me sienta agradecido por algo o por alguien).	4.94 (1.77)	–0.53 (–0.77)	0.90 (0.34)

Items in Spanish are shown in parenthesis; M, mean; SD, standard deviation; g1, skewness; g2, kurtosis; SW, Shapiro–Wilk's statistic; a Reverse–scored item; all SW were significant at the 0.001 level; Mardia's skewness = 1 330.98 ($p < 0.001$); Mardia's kurtosis = 33.67 ($p < 0.001$).

Table 2. Comparison of the theoretical and proposed models for the GQ–6.

Fit index	Cut–off points	M1	M2	M3	M4	M5
χ^2 (gl)	NA	68.27 (9)	32.36 (5)	33.73 (5)	24.54 (2)	12.68 (6)
$p(\chi^2)$	> 0.05	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.048
χ^2 /gl	< 3.00	7.59	6.47	6.75	12.27	2.11
CFI	> 0.95	0.85	0.91	0.91	0.91	0.99
TLI	> 0.95	0.74	0.82	0.82	0.72	0.96
RMSEA	< 0.08	0.16	0.15	0.15	0.23	0.06
90 % CI	Includes 0.08	[0.12; 0.19]	[0.10; 0.20]	[0.10; 0.20]	[0.16; 0.32]	[0.01; 0.10]
SRMR	< 0.05	0.07	0.05	0.05	0.05	0.02
AVE	> 0.50	0.30	0.36	0.36	0.41	0.27
CR	> 0.70	0.33	0.47	0.49	0.78	0.71
Alpha	> 0.70	0.71	0.72	0.71	0.78	0.71
Omega	> 0.70	0.70	0.72	0.73	0.78	0.61
ACITC	> 0.30	0.46	0.49	0.49	0.59	0.46

NA, not applied; ACITC, average corrected item–total correlation.

variables, in addition to factorial invariance according to the sex, age, and residence of the participant.

Validity through correlation with external variables

The correlation between gratitude and the external constructs is shown in Table 3. As expected, the GQ-6 scores correlated significantly and positively with the psychological well-being dimensions of the PERMA-Profiler and its global construct. A positive and significant relationship was also observed between gratitude and the perceived health dimension of this instrument

but inverse with its negative emotions measure. Regarding the magnitude of the relationship between constructs, a weak correlation was observed between engagement and perceived health. In contrast, the rest of the variables exhibited a moderate or strong correlation with gratitude.

Measurement invariance according to age, sex, and residence of the participants

These results are illustrated in Table 4. The invariance assumption is most satisfied in the three specified sociodemographic characteristics. The configural models exhibited optimal fit when

Table 3. Convergent validity of the GQ-6 through correlation analysis

Constructs	SBR	p(SBR)	95 % LCL	95 % UCL	Magnitude
Well-Being (PERMA)	0.52	< 0.001	0.43	0.61	Strong
Positive emotions (P)	0.47	< 0.001	0.38	0.55	Moderate
Engagement (E)	0.22	< 0.001	0.09	0.29	Weak
Relationships (R)	0.54	< 0.001	0.45	0.61	Strong
Meaning (M)	0.42	< 0.001	0.30	0.50	Moderate
Accomplishment (A)	0.41	< 0.001	0.30	0.49	Moderate
Negative emotions (N)	-0.34	< 0.001	-0.45	-0.25	Moderate
Health (H)	0.28	< 0.001	0.17	0.38	Weak

SBR, Spearman-Brown's Rho non-parametric coefficient of correlation. Confidence limits were constructed using the method proposed by Fieller, Hartley, and Pearson.

Table 4. Measurement invariance of the GQ-6 proposed model

Factor	Level	χ^2 (gl)	p(χ^2)	$\Delta\chi^2$	Δ gl	p($\Delta\chi^2$)	Δ CFI	Decision
Sex	Configural	13.39 (12)	0.341	NA	NA	NA	NA	Accept
	Metric	22.27 (17)	0.175	8.34	5	0.138	0.010	Accept
	Scalar	35.73 (22)	0.032	14.34	5	0.014	0.012	Reject
	Partial scalar ^a	26.22 (21)	0.198	3.83	4	0.429	0.0001	Accept
Age	Configural	18.90 (12)	0.091	NA	NA	NA	NA	Accept
	Metric	24.94 (17)	0.096	6.46	5	0.264	0.005	Accept
	Scalar	38.79 (22)	0.015	15.81	5	0.007	0.019	Reject
	Partial scalar ^b	33.61 (21)	0.039	9.63	4	0.047	0.010	Accept
Country of residence	Configural	15.72 (12)	0.205	NA	NA	NA	NA	Accept
	Metric	15.95 (17)	0.527	1.53	5	0.910	0.007	Accept
	Scalar	23.13 (22)	0.394	7.65	5	0.176	0.002	Accept

The difference in the fit indices used to assess measurement invariance is indicated by the delta symbol (Δ); a Partial scalar invariance was achieved by free estimation of the third item intercept; b Partial scalar invariance was achieved by free estimation of the sixth item intercept; NA, not applied. The groups used to assess invariance were as follows: female versus male, 18-21 years versus 22-37 years, living in Venezuela versus living abroad.

using the sex (female versus male), age (18-21 versus 22-37), and participants' residence (living in Venezuela versus living abroad) as factors. Similarly, metric invariance was satisfied for the three variables mentioned above. In this case, none of the Chi-Squared differences were significant, nor were differences in the CFI greater than 0.010. However, full scalar invariance could only be confirmed using the participant's country of residence. For sex and age, it was necessary to freely estimate the intercept of the third and sixth items to achieve partial scalar invariance. This outcome implies that the GQ-6 scale is partially invariant to factors such as sex and age but fully invariant to the country of residence. Therefore, the scale could be used to compare gratitude between these variables' categories with a low risk of detecting spurious differences.

DISCUSSION

Gratitude is a relatively new study variable in psychology. In the personality, health psychology, and positive psychology fields, it has been identified as a protective factor of mental health and psychological well-being. Moreover, gratitude has been inversely related to distress and psychopathology (1,2,18). Based on this context, this research aimed to examine the psychometric properties of the Spanish version of the Gratitude Questionnaire Six-Item Form (GQ-6). The original scale was proposed by McCullough et al. (5) and was subsequently adapted and validated in Spanish by Carmona-Halthy et al. (7). Specifically, the study focused on determining factorial, convergent, and discriminant validity. Likewise, the research concentrated on measuring the scale's reliability and internal consistency and establishing its measurement invariance.

Regarding factorial validity, the results suggest a one-factor structure of six items with a residual correlation between items 1-4, 2-5, and 3-6. This finding confirms the study's first hypothesis (hypothesis 1). Although the factor structure of the GQ-6 has been confirmed in Japan (6) and Chile (7,15), in other studies, it has been necessary to eliminate the sixth item. This elimination procedure has occurred in research conducted in Germany, Spain, China,

and France (8-10,18). The results of this research differ from the previously mentioned studies in which a five-item structure was needed. However, these findings coincide with those works in which complications have been found in the six-item structure, making it necessary to correlate some residuals. For example, in China, Kong et al. correlated the fourth and fifth item residuals to obtain an adequate fit (11).

Likewise, research conducted in Holland, Ecuador, and Italy uncovered complications with the sixth item due to its low factor loading (12-14). Despite this, none of these studies eliminated this element, retaining the original unifactorial model. Some authors argue that item six is difficult to understand for non-American cultures due to its wording (14,18). Other researchers contend that the wording appeals to a retrospective evaluation of life, making the item difficult to interpret in young people compared to older people (10,15,17). On the other hand, the model proposed in this research exhibited some convergent validity deficiencies. Specifically, the AVE was considerably below the suggested cut-off point of 0.50. This outcome implies that validity would be questionable since more than 50 % of the variance was captured by measurement error rather than by the construct. However, Fornell-Larcker states that the AVE is a conservative measure that underestimates validity (40). The authors remark that, based solely on appropriate values for CR, the researcher may conclude that convergent validity is adequate, even though the AVE is less than 0.50 (40). Based on this, the study's second hypothesis (hypothesis 2) could be confirmed. Nevertheless, exploring this property and analyzing the relevance of low-factor loading items in future research is essential.

Concerning reliability and internal consistency, the third hypothesis (hypothesis 3) was partially confirmed since McDonald's omega reached a questionable value of 0.61. Nevertheless, Cronbach's alpha and corrected item-total correlation were acceptable, showing values of 0.71 and 0.46, respectively. The Cronbach's alpha of this research was similar to other studies' outcomes reporting values close to 0.70. In Chile, Italy, Holland, and Brazil, where six-item models were postulated, congruent findings were

found (7,12,13,49). These results were also detected in the five-item structures in India, Romania, Spain, and Turkey (9,16,17,19). On the other hand, some investigations uncovered Cronbach's alpha of 0.80, such as those undertaken in China, Germany, Chile, Ecuador, Japan, and France (6,8,10,14,15,18). However, the present research results differed from the two proposals made in Kenya, both the five-item and the six-item models, since the values recorded in this case were around 0.40 and 0.60, respectively (50).

Another evidence of convergent validity was the significant relationship between the GQ-6 and the PERMA-Profilers scores, confirming the fourth hypothesis of the study (hypothesis 4). As expected, Spearman-Brown's Rho was positive with the well-being dimensions of the scale: interpersonal relationships, positive emotions, meaning, achievement, and engagement. Similarly, positive correlations were found with the perceived health dimension of that instrument. In contrast, the association between gratitude and the negative emotions dimension of the PERMA-Profiler was negative, which constitutes evidence of divergent validity.

The previous evidence coincides with other studies where the GQ-6 has been employed. These works have found an evident positive association between gratitude and mental health, satisfaction, well-being, and other important variables reflecting adequate psychosocial functioning. These studies have also reflected an inverse relationship between gratitude and unpleasant emotions, psychological discomfort, and some indicators of psychopathology (7,9,11-19,49,51-56). Consequently, the GQ-6 possesses construct validity through the relationship with other psychological variables. This study found a strong association between gratitude and the positive emotions components, which is consistent with several authors who conceive gratitude as a positive emotion (2,57). Similarly, the correlation magnitude with the construct of interpersonal relationships would make theoretical sense since gratitude has been identified with social and empathy components that reinforce bonds (8).

Measurement invariance was another psychometric property examined in this study.

In this sense, the results suggest that the GQ-6 is invariant to factors such as country of residence but partially invariant to socio-demographic characteristics such as sex and age, which confirms the fifth hypothesis (hypothesis 5). Hence, the scale could be used to compare gratitude according to these variables with a low risk of detecting spurious differences. Nevertheless, the results should be carefully taken due to the problems observed in the third and sixth items when testing for scalar invariance. These results coincide with those identified in Ecuador, India, Romania, Brazil, China, and Chile, where the equivalence of the instrument according to the participant's sex was endorsed (11,14-16,19,49,58). In addition, this work's findings are concurrent with other investigations in which factors other than sex were used. Specifically, the invariance of the GQ-6 according to country of residence was corroborated in Germany (8), while the equivalence according to age was verified in Switzerland (59).

One of the most important theoretical and practical implications of this research is the confirmation of the six-item unifactorial model formulated by McCullough et al. (5). Although the factorial structure has already been corroborated in other sociocultural contexts, this is the first study conducted in Venezuela to determine this validity and ratify the model mentioned above. Consequently, this is the first work in the country that focuses on determining GQ-6's psychometric properties, such as convergent validity, discriminant validity, reliability, and invariance. Regarding invariance, a relevant implication is to have identified total scalar invariance by country of residence and partial scalar invariance by sex and age. In fact, it is one of the few studies in Latin America to evaluate this attribute according to age and country of residence. To our knowledge, this is the first study in Venezuela to test the invariance for sex, age, and place of residence for the GQ-6, which opens possibilities to identify real differences in the constructs that can be explained by qualitative variations that may be based on psychological mechanisms. Another practical implication of the research is the versatility of the scale. In this sense, it is confirmed that the GQ-6 can be used in European, Asian, American, and Latin

American contexts. Likewise, it is shown that the scale has adequate indicators, being a short and brief alternative compared to other instruments mentioned in the introduction, which also show satisfactory properties (9,20-25). From the above, it is concluded that the GQ–6 is a reliable and valid instrument that could be used in young adults as a primary care psychological and psychotherapeutic tool to promote well–being and healthy living.

Thus, it is recommended that health and education institutions undertake public policies administering the GQ–6 as a starting point to promote exercises in which gratitude is used to manage both the positive and negative aspects of daily life. It is also suggested to evaluate the scale’s temporal invariance to use it as a longitudinal measure in psychological interventions. In this regard, the exercises formulated by Emmons and Bono et al. are recommended for these practices (60,61).

Although the results invite further analysis of the GQ–6’s psychometric properties, the research presents limitations that must be carefully considered. First, the sample consisted only of young adults; therefore, it is advisable not to extrapolate the conclusions to another type of population, and it is recommended to check the scale’s attributes when applying it to different age participants. The second limitation is the sampling method. Even though the number of participants was satisfactory, it was impossible to use probabilistic techniques to select them, which is why extreme caution must be taken when generalizing the findings. Another important limitation has to do with the number of women over men in the sample, although it did not affect the statistical analyses carried out, other investigations must guarantee samples by quotas within the population sampling strategy to guarantee the representativeness of the sample, in addition, it leads us to think why women participated in the study more than men. The absence of more objective indicators of gratitude should also be highlighted. Since the scale is a self–reported measure, a biased estimate of the construct could be obtained based solely on the participant’s self–perception. Additionally, it should be mentioned as a limitation the use of technological resources to contact people,

automatically excluding all those without Internet access. One of the study’s main strengths is that it was accomplished with a general population young adults sample and not only based on university students, which undoubtedly increases the scope of the research and its findings.

For future studies, it is recommended to solve the above limitations and go deep into the convergent and divergent validity of the scale using other psychological variables, such as envy, social discomfort, anxiety, and depression, together with physical health variables. It is also suggested to use a larger sample that covers the complete evolutionary cycle to explain the role of gratitude with other constructs, such as the sense of life and the normative crises formulated by Erikson. In relation to the normative crises of age, developmental psychology has conducted interesting studies in which it has found a possible advance in the development of gratitude with age, i.e. the older the chronological age, the more people develop gratitude. And this is not only because of a quantitative aspect, but also because of the psychological maturity acquired through life experiences, the balance of achievements and the analysis of the present opportunities and the remaining future time, and non–normative crises related to historical events (COVID-19, wars, and others) (62,63).

CONCLUSIONS

The Gratitude Questionnaire Six–Item Form is a brief scale with adequate factorial, convergent, and discriminant validity, as well as appropriate reliability and scalar invariance according to sex, age, and country of residence. However, it needed to be improved due to the low factor loadings of the third and sixth items, the drawbacks observed with these items when assessing scalar invariance, and the low average variance extracted. Therefore, examining these aspects at the time of administration is suggested. This is the first psychometric analysis of the GQ–6 in Venezuela, which constitutes an invitation for future psychometric work, explanatory studies, or psychological intervention designs in the country and other regions of Latin America.

REFERENCES

1. Emmons RA, McCullough ME. *The Psychology of Gratitude*. Oxford: Oxford University Press; 2004.
2. McCullough ME, Kilpatrick SD, Emmons RA, Larson D B. Is Gratitude a Moral Affect?. *Psychol Bull*. 2001;127(2):249.
3. Ortony A, Clore GL, Collins, A. *The Cognitive Structure of Emotions*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022.
4. Lazarus RS, Lazarus BN. *Passion and Reason: Making Sense of Our EmotEmot*. Oxford: Oxford University Press; 1994.
5. McCullough ME, Emmons RA, Tsang JA. The Grateful Disposition: A Conceptual and Empirical Topography. *J Perso Soc Psychol*. 2002;82:112–127.
6. Sumi K. Reliability and Construct Validity of the Gratitude Questionnaire 6 Item Form (GQ 6) in a Sample of Japanese College Students. *J Posit Psychol*. 2017;1(2):73-84.
7. Carmona–Halty MA, Gutiérrez MM, Belmar–Saavedra F. Análisis psicométrico del Gratitude Questionnaire 6 (GQ–6) en población chilena. *Univ Psychol*. 2015;14(3):881-888.
8. Hudecek MFC, Blabst N, Morgan B, Lerner E. Measuring Gratitude in Germany: Validation Study of the German Version of the Gratitude Questionnaire–Six Item Form (GQ–6–G) and the Multi–Component Gratitude Measure (MCGM–G). *Front Psychol*. 2020;11:1-11.
9. Bernabé Valero G, García–Alandete J, Gallego–Pérez JF. Análisis comparativo de dos modelos del Gratitude Questionnaire–Six Items Form. *Rev Latinoam Psicol*. 2013;45(2):279-288.
10. Chen LH, Chen MY, Kee YH, Tsai YM. Validation of the Gratitude Questionnaire (GQ) in Taiwanese Undergraduate Students. *J Happiness Stud*. 2008;10(6):655.
11. Kong F, You X, Zhao J. Evaluation of the Gratitude Questionnaire in a Chinese Sample of Adults: Factorial Validity, Criterion–Related Validity, and Measurement Invariance Across Sex. *Front Psychol*. 2017;8:1-6.
12. Jans–Beken L, Lataster J, Leontjevas R, Jacobs N. Measuring Gratitude: A Comparative Validation of the Dutch Gratitude Questionnaire (GQ6) and Short Gratitude, Resentment, and Appreciation Test (SGRAT). *Psychol Belg*. 2015;55(1):19-31.
13. Caputo A. Italian Translation and Validation of the GQ–6. *Int J Wellbeing*. 2016;6(2):80-92.
14. Cabrera–Vélez M, Lima–Castro S, Peña–Contreras E, Aguilar–Sizer M, Bueno–Pacheco A, Arias–Medina P. Adaptación y Validación del Cuestionario de Gritud GQ–6 para el Contexto Ecuatoriano. *Avaliação Psicol*. 2019;18(2):129-137.
15. Langer Á I, Ulloa VG, Aguilar–Parra JM, Araya–Véliz C, Brito G. Validation of a Spanish Translation of the Gratitude Questionnaire (GQ–6) with a Chilean Sample of Adults and High Schoolers. *Health and Qual Life Outcomes* 2016;14(1):53.
16. Dixit S K, Sinha J. Adaptation and Validation of the Gratitude Questionnaire (GQ–6) for the Indian Context. *Curr Psychol*. 2021.
17. Yüksel A, Oğuz Duran N. Turkish Adaptation of the Gratitude Questionnaire. *Eurasian J Educ Res*. 2012;12(46):199-212.
18. Tachon G, Shankland R, Marteau–Chasserieau F, Morgan B, Leys C, Kotsou, I. Gratitude Moderates the Relation between Daily Hassles and Satisfaction with Life in University Students. *IJERPH* 2021;18(24):13005.
19. Balgiu B. The Reliability and the Construct Validity of the Gratitude Questionnaire (GQ–6) in a Sample of Romanian Undergraduates. *J Educ Sci Psychol*. 2020;10(1):101-109.
20. Klos M C, Balabanian C, Lemos V, Bernabé–Valero G, García–Alandete J. Propiedades psicométricas del Cuestionario de Gritud (G–20) en una muestra de adolescentes argentinos. *RACC*. 2020;12(1):50-59.
21. Watkins PC, Woodward K, Stone T, Kolts RL. Gratitude and Happiness: Development of a Measure of Gratitude, and Relationships with Subjective Well–Being. *Soc Behav Pers*. 2003;31(5):431-451.
22. Hammer JH, Brenner RE. Disentangling Gratitude: A Theoretical and Psychometric Examination of the Gratitude Resentment and Appreciation Test–Revised Short (GRAT–RS). *J Pers Assess*. 2019;101(1):96-105.
23. Alarcón R. Construcción y valores psicométricos de una escala para medir la gratitud. *AIP*. 2014;4(2):1520-1534.
24. Auné SE, Abal FJP, Attorresi H F, Auné SE, Attorresi HF. Versión Argentina de la Escala de Gritud de Alarcón. *Psicogente*. 2019;22(41):222-242.
25. Cuello MI, Oros LB. Construcción de una escala para medir gratitud en niños de 9 a 12 años. *Rev Psicol Clín Niños Adolesc*. 2016;3(2):35-41.
26. Ato M, López–García JJ, Benavente A. Un sistema de clasificación de los diseños de investigación en psicología. *An Psicol*. 2013;29(3):1038-1059.
27. Hu L, Bentler PM. Cutoff Criteria for Fit Indexes in Covariance Structure Analysis: Conventional Criteria versus New Alternatives. *Struct Equ Model. A Multidisciplinary J*. 1999;6(1):1-55.
28. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Londres: Routledge; 1988.

VALIDATION STUDY OF THE GRATITUDE QUESTIONNAIRE–SIX ITEM FORM

29. Jorgensen TD, Pornprasertmanit S, Schoemann A, Rosseel Y. *SemTools: Useful tools for structural equation modeling*. 2022;0.5(6):4-189.
30. Erdfelder E, Faul F, Buchner A. *GPower: A General Power Analysis Program*. *Behav Res Meth Instrum Comput*. 1996;28(1):1-11.
31. Seligman MEP. *Flourish: A Visionary New Understanding of Happiness and Well-Being*: Simon and Schuster; 2012.
32. Butler J, Kern ML. *The PERMA–Profiler: A Brief Multidimensional Measure of Flourishing*. *Int J Wellbeing*. 2016;6(3):1-48.
33. Cobo–Rendon RC, Parra JA, García–Álvarez DDJ. Análisis psicométrico del perfil de bienestar “PERMA–PROFILER” en una muestra estudiantes de Psicología. *Anu Psicol*. The UB J Psychol. 2021;51(1):35-43.
34. Hughes RA, Heron J, Sterne JAC, Tilling K. Accounting for Missing Data in Statistical Analyses: Multiple Imputation Is Not Always the Answer. *Int J Epidemiol*. 2019;48(4):1294-1304.
35. De Maesschalck R, Jouan–Rimbaud D, Massart DL. The Mahalanobis Distance. *Chemometr. Intell Lab Syst*. 2000;50(1):1-18.
36. Mardia K V. 9 Tests of Univariate and Multivariate Normality. In: Krishnaiah P R, editor. *Handbook of Statistics; Analysis of Variance*. Amsterdam: Elsevier; 1980.p.279-320.
37. Satorra A, Bentler PM. A Scaled Difference Chi–Square Test Statistic for Moment Structure Analysis. *Psychometrika*. 2001;66(4):507-514.
38. Lei PW, Shiverdecker LK. Performance of Estimators for Confirmatory Factor Analysis of Ordinal Variables with Missing Data. *Struct. Equ. Modeling: A Multidisciplinary J*. 2020;27(4):584-601.
39. Sahoo M. *Structural Equation Modeling: Threshold Criteria for Assessing Model Fit*. In: Subudhi R N, Mishra S, editors. *Methodological Issues in Management Research: Advances, Challenges, and the Way Ahead*. Bingley, West Yorkshire: Emerald Publishing Limited; 2019.p.269-276.
40. Fornell C, Larcker DF. Evaluating Structural Equation Models with Unobservable Variables and Measurement Error. *J Mark Res*. 1981;18(1):39-50.
41. Hernández Lalinde J, Espinosa–Castro JF, Rodríguez JE, Chacón–Rangel JG, Arenas–Torrado MK, Carrillo–Sierra SM, et al. Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: definición, propiedades y suposiciones. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2018;37(5):586-601.
42. Hernández-Lalinde J, Espinosa-Castro JF, Peñaloza-Tarazona ME, Díaz-Camargo É, Bautista-Sandoval M, Riaño-Garzón ME, et al. Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: verificación de supuestos mediante un ejemplo aplicado a las ciencias de la salud. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2018;37(5) 553-570.
43. Cortina JM, Sheng Z, Keener SK, Keeler KR, Grubb LK, Schmitt N, et al. From Alpha to Omega and beyond! A Look at the Past, Present, and (Possible) Future of Psychometric Soundness in the J Applied Psychology. *J Appl Psychol*. 2020;105:1351-1381.
44. Cheung GW, Rensvold RB. Evaluating Goodness–of–Fit Indexes for Testing Measurement Invariance. *Struct. Equ. Modeling: A Multidisciplinary J*. 2002;9(2):233-255.
45. Rosseel Y Lavaan. An R Package for Structural Equation Modeling. *J Sta Softw*. 2012;48:1-36.
46. Moshagen M, Erdfelder E. A New Strategy for Testing Structural Equation Models. *Struct Equ Modeling: A Multidisciplinary J*. 2016;23(1):54-60.
47. Revelle WR. *Psych: Procedures for Personality and Psychological Research*. NWU. 2023;2.2.3:6-456.
48. Korkmaz S, Göksülük D, Zararsiz G. *MVN: An R Package for Assessing Multivariate Normality*. *RJ*. 2014;6(2):151-160.
49. Gouveia V V, Ribeiro M G C, de Aquino T A A, Loureto G D L, Nascimento B S, Rezende A T. Gratitude Questionnaire (GQ–6): Evidence of Construct Validity in Brazil. *Curr Psychol*. 2021;40(5):2481-2489.
50. Murphy M, Wango G, Kinanda J J, O’Sullivan D, Di Blasi Z, Moret–Tatay C. A Report on the Translation into Kiswahili, and Subsequent Validation, of Three Positive Psychology Scales. *EAS J Psychol Behav Sci*. 2022;4(5):124-133.
51. Unanue W, Gomez Mella E, Cortez DA, Bravo D, Araya–Véliz C, Unanue J, et al. The Reciprocal Relationship Between Gratitude and Life Satisfaction: Evidence From Two Longitudinal Field Studies. *Front Psychol*. 2019;10:2480.
52. Unanue J, Oriol X, Oyanedel J C, Unanue W, Gómez M. Basic Psychological Needs Satisfaction and Frustration Prospectively Mediates the Link between Dispositional Gratitude and Life Satisfaction: Longitudinal Evidence from a Representative Sample in Chile. *Personality and Individual Differences*. 2022;193:111608.
53. Unanue J, Oriol X, Oyanedel J C, Rubio A, Unanue W. Gratitude at Work Prospectively Predicts Lower Workplace Materialism: A Three–Wave Longitudinal Study in Chile. *Int J Environ. Res Public Health*. 2021;18(7):3787.
54. Oriol X, Unanue J, Miranda R, Amutio A, Bazán C. Self–Transcendent Aspirations and Life Satisfaction: The Moderated Mediation Role of Gratitude Considering Conditional Effects of Affective and Cognitive Empathy. *Front Psychol*. 2020;11:2105.
55. Loi N M, Ng D H. The Relationship between Gratitude, Well-being, Spirituality, and Experiencing Meaningful Work. *Psych*. 2021;3(2):85-95.

56. Wood AM, Froh J, Geraghty AWA. Gratitude and Well-Being: A Review and Theoretical Integration. *Clin Psychol Rev.* 2010;30(7):890-905.
57. Emmons R A, Froh J, Rose R. Gratitude. In: Lopez SJ, Snyder CR, editors. *Positive psychological assessment: A handbook of models and measures.* 2nd edition. Washington, DC, US. American Psychological Association; 2019.p.317-332.
58. Tan Q, Zou J, Kong F. Longitudinal and Gender Measurement Invariance of the Gratitude Questionnaire in Chinese Adolescents. *Psychol Rep.* 2022;125(6):3209-3223.
59. Allemand M, Olaru G, Hill P L. Age-Related Psychometrics and Differences in Gratitude and Future Time Perspective across Adulthood. *Pers Individ Differ.* 2021;182:111086.
60. Emmons RA. *Thanks! How the New Science of Gratitude Can Make You Happier.* Boston: Houghton Mifflin Harcourt; 2007.
61. Bono G, Emmons RA, Mccullough M E. Gratitude in Practice, and the Practice of Gratitude. In: Linley PA, Joseph S, editors. *Positive Psychology in Practice.* Hoboken: John Wiley and Sons, Ltd; 2004.p.464-481.
62. Chopik W J, Newton N J, Ryan L H, Kashdan T B, Jarden AJ. Gratitude across the life span: Age differences and links to subjective well-being. *J Posit Psychol.* 2019;14(3):292-302.
63. Allemand M, Hill PL. Gratitude from Early Adulthood to Old Age. *J Pers.* 2016;84:21-35.

COVID-19: Hematological and laboratory parameters in patients hospitalized during the second and third epidemic wave (2021-2022) at a private hospital in Caracas, Venezuela

COVID-19: Estudio hematológico y de parámetros de laboratorio de los pacientes hospitalizados durante la segunda y tercera ola epidémica (2021-2022) en una clínica privada de Caracas, Venezuela

Aixa Müller^{1,a,b}, Andrés Soyano^{2,c}, Luis Chirinos^{3,a}, Alberto Ochoa A^{4,a}, Guillermo Perez^{5,a}, William Vidal^{6,a}, Iraima Ramírez^{7,a}, Alexandro Galea^{8,a}, Grecia Molina^{9,a}, Mario Comegna^{10,a}, Maximiliano Ravard^{11,a}, Karim Otero^{12,a}, Maritza Durán^{13,a}, Francisca Ruiz^{14,a}, Judith Piña^{15,a}, Héctor Marcano^{16,a}, Jorge Domínguez^{17,a}

SUMMARY

The first wave of COVID-19 in Venezuela began in March 2020 and had a maximum of cases in August 2020. New outbreaks occurred in 2021 and 2022, during which we studied 603 hospitalized cases at the Clínica El Ávila de Caracas: 370 (61.35 %) male and 233 (38.14 %) female. The average age was 65 years (range: 18-99 years). The hematological and laboratory studies were similar to those reported in

other studies outside of Venezuela. One hundred two (102) patients were transferred to the Intensive Care Unit (ICU). 80 % of these patients had not been vaccinated or did not receive the full vaccination schedule against COVID-19. The overall mortality of the 603 patients was 11.27 %. Comorbidities were present in most severe patients with COVID-19 admitted to the ICU: overweight in 51 patients, hypertension in 28 patients, and diabetes mellitus in 20 patients. Sixty-eight (68) patients died, with mortality in the ICU being 66.66 %. There was a reduction in mortality compared to the first wave (74.5 %), but it was not statistically significant.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.15>

ORCID: 0000-0001-8421-4441¹

ORCID: 0000-0002-0728-9295²

^aClínica El Ávila, Caracas, Venezuela.

^bEscuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.

^cCentro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Caracas.

Corresponding author: Dr. Aixa Müller; E-mail: asoyano@gmail.com

Recibido: 25 de agosto 2023

Aceptado: 30 de agosto 2023

RESUMEN

La primera ola de COVID-19 en Venezuela se inició en marzo de 2020 y tuvo un máximo de casos en agosto de 2020. Nuevos brotes ocurrieron en los años 2021 y 2022 durante los cuales estudiamos 603 casos hospitalizados en la Clínica El Ávila de Caracas: 370 (61,35 %) masculinos y 233 (38,14 %) femeninos. La edad promedio fue de 65 años (rango: 18-99 años). Los estudios hematológicos y de laboratorio fueron similares a los reportados en otros estudios fuera de Venezuela. Ciento dos (102) pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

El 80 % de estos pacientes no había sido vacunado o no recibió el esquema de vacunación completo contra la COVID-19. La mortalidad general de los 603 pacientes fue de 11,27 %. Las comorbilidades estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes graves con COVID-19 que ingresaron a la UCI: sobrepeso en 51 pacientes, hipertensión en 28 pacientes y diabetes mellitus en 20 pacientes. Fallecieron 68 pacientes, siendo la mortalidad en la UCI de 66,66 %. Hubo una reducción en la mortalidad con respecto a la primera ola (74,5 %), pero no fue estadísticamente significativa.

INTRODUCTION

The coronavirus disease-19 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), became a global pandemic that has been characterized by multiple waves, that occur at different times around the world. After the first outbreak in the first months of 2020, there was an increase in COVID-19 cases in many places where the epidemic first emerged. Among the most affected countries in Europe, Italy, France, the United Kingdom, Germany, and Spain experienced an initial outbreak around March 2020, followed by a decline in the number of cases after May 2020, peaking again in November 2020 (1).

Many countries have experienced multiple waves or outbreaks of COVID-19, and disease characteristics varied between waves (2-5). The third wave of COVID-19 infection was experienced by some countries (6,7). The aim of this study was to present the hematological and laboratory studies of patients with COVID-19 who required intensive care therapy at Clínica El Ávila in Caracas, Venezuela, during the second and third wave of COVID-19 in Venezuela.

MATERIALS AND METHODS

Patients. Six hundred three (603) patients were hospitalized at Clínica El Ávila in 2021 and 2022 with clinical manifestations of moderate to severe COVID-19 or in critical condition with a positive IgG and IgM COVID-19 test (497 patients in 2021 and 106 patients in 2022). Of the 603 admitted patients, 370 (61.35 %) patients

were male and 233 (38.14 %) were female (*P< 0.05). The average age of all admitted COVID-19 patients was 65 years, with a range of 18-99 years. When the patients were subdivided by age group, we had 125 patients between 18 and 50 years (20.73 %), 242 patients between 51 and 70 years (42.13 %), and 236 patients over 70 years (39.13 %) (*P<0.05) (Table 1). Of the 603 admitted patients, 102 were admitted to the Intensive Care Unit (ICU).

Table 1. Demographic characteristics of 603 hospitalized patients with COVID-19

NUMBER OF PATIENTS		603 (100 %)
Age (years)	65± 16	
Range (years)	18-99	
	18-50	125 (20.73 %)
	51-70	242 (42.13 %)*
	>70	236 (39.13 %)*
Male		370 (61.35 %)*
Female		233 (38.14 %)

*P< 0.05

Laboratory tests. All admitted patients underwent a real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test for SARS-CoV-2. Throat swab samples were collected to extract viral RNA. The RT-PCR assay was performed using a SARS-CoV-2 nucleic acid detection kit according to the manufacturer's protocol Solis BioDyne.

Initial clinical laboratory tests performed included complete hematology with platelet count, serum biochemical tests, including liver and kidney function, creatine kinase, lactate dehydrogenase, a coagulation profile with prothrombin time, Partial Thromboplastin Time (PTT), fibrinogen, and D-dimer test.

Coagulopathy was defined when the difference in seconds of the prothrombin time between the control and the patient was 3 seconds or

more, the prothrombin time or the PTT was more than 6 seconds of the activated partial thromboplastin time of the patient relative to the control. Hypoproteinemia was defined as a value of blood albumin of less than 25 g/L. In addition, the concentration of ferritin in the blood was measured. Respiratory specimens, including nasal and throat swabs, or sputum were tested to exclude evidence of other viral infections, including influenza, respiratory syncytial virus, avian influenza, parainfluenza virus, and adenovirus.

The study was authorized by the Ethical Committee of the Institution. The data were expressed as means ± S.E.M. and in percentage. The data were analyzed by the Student t test and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

The most frequent symptoms upon admission to hospitalization were fever and cough, followed by sputum production and fatigue. The diagnosis was confirmed with real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) test on nasal and pharyngeal swabs. Of 603 patients admitted to hospitalization, 102 patients required transfer to the ICU (16.91 %) due to acute respiratory distress syndrome with decreased oxygen saturation to < 90 %. Of these 102 patients, 67 were male (65.68 %), and 35 female (34.32 %) (*P < 0.05). 80 % of the patients admitted to the ICU had not been vaccinated or did not receive the full vaccination schedule against COVID-19. Epidemiological, clinical, and laboratory data and radiological characteristics 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. The symptoms presented by the 102 patients admitted to the ICU were shortness of breath (60 %), malaise (48 %), fever (42 %), cough (36 %), diarrhea (10 %), rhinorrhea (3 %), asthenia (13 %), myalgias (11 %), arthralgia (10 %), headache

(7 %), hyporexia (6 %), anosmia (2 %), sore throat (2 %). Of the 34 ICU survivors, 21 were male (61.76 %) and 13 female (38.23 %) (*P < 0.05), and of the 68 deceased patients, 47 patients were male (69.11 %) and 21 were females (30.88 %) (*P < 0.05). The average age of the 102 patients admitted to the ICU was 86 ± 9.1 years and the age of the deceased was 88 ± 4 years and that of the survivors was 87 ± 3 years (Table 2). When analyzing the comorbidities of these 102 patients admitted to the ICU, we observed overweight in 51 patients (50 %). The second comorbidity was hypertension in 28 patients (27.5 %) and the third, was diabetes mellitus in 20 patients (19.6 %). In the group of deceased patients, overweight was observed in 45 (66.2 %), arterial hypertension in 29 (42.6 %), and diabetes in 18 (26.5 %). The third comorbidity present in these 102 ICU patients was Diabetes Mellitus, which was present in 18 deceased patients (17.64 %). As can be seen, obesity and arterial hypertension were more frequent in the patients who died.

Table 2. Characteristics of COVID-19 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU)

	Total	Survivors	Deceased
Number	102	34(33,34 %)	68(66,66 %)
Age (years)	86 ± 9,1*	87 ± 3	88 ± 4
Male	67(65.68 %)	20(58.82 %)	47(69,11 %)
Female	35(34,3 %)	14(41,18 %)	21(30,88 %)
Mortality	General	(68/603)11,28 %	
	IUC	(68/102)66,66 %	

Age 82-99 years **P < 0.05

Among patients who died in the ICU, the median time from symptom onset to hospital admission was 10 days (interquartile range 7.0-13.0).

The hematological results obtained on the admission of the 603 patients with COVID-19 admitted to the hospital from January 1, 2021 to December 31, 2022, was a leukocyte count

of $10.25 \pm 8.4 \times 10^9/L$, presenting 49 (8.12 %) patients of the 603 leukopenia less than $4.5 \times 10^9/L$, and 22 (8.12 %) of these patient's leukopenia less than $3.5 \times 10^9/L$. The differential count of these 603 patients showed neutrophils $7.5 \pm 1.8 \times 10^9/L$, lymphocytes $1.4 \pm 0.7 \times 10^9/L$, monocytes $7.6 \pm 0.9 \times 10^9/L$. Neutrophil/lymphocyte ratio 5.35.

Of the 102 patients with COVID-19 who were admitted to the ICU, the leukocyte count was: $13.2 \pm 8.7 \times 10^9/L$, of these 5 (4.9 %) patients had leukopenia with a white count $< 3.7 \times 10^9/L$ and 38 (37.25 %) patients had leukocytosis of 10.6 to $19.99 \times 10^9/L$ and 19 (18.62 %) patients had marked leukocytosis of $\geq 20 \times 10^9/L$ to $50 \times 10^9/L$. The differential leukocyte count of these patients showed neutrophils: $8.1 \pm 1.7 \times 10^9/L$, lymphocytes: $0.83 \pm 0.6 \times 10^9/L$, monocytes: $0.6 \pm 0.6 \times 10^9/L$. Neutrophil/lymphocyte ratio 9.75.

Of the 68 patients with COVID-19 who died in the ICU, the leukocyte count was: $8.04 \pm$

$6.2 \times 10^9/L$, of these 27 (39.70 %) patients had leukocytosis with a white count $\geq 10-19.79 \times 10^9/L$ and 14 (20.59 %) patients with marked leukocytosis $\geq 20-53 \times 10^9/L$ and only 4 patients with leukopenia $2.09 - 3.77 \times 10^9/L$. The differential leukocyte count of these deceased patients showed Neutrophils: $8.2 \pm 1.6 \times 10^9/L$, Lymphocytes: $0.8 \pm 0.6 \times 10^9/L$, Monocytes: $0.8 \pm 0.1 \times 10^9/L$. The neutrophil/lymphocyte ratio was 10.25 (Table 3). Observation of the blood under a light microscope showed morphological abnormalities in the blood of 70 % of the patients, such as hyposegmentation of neutrophils, toxic granulations in neutrophils, Howell-Jolly bodies, nuclei in pseudo-Peget Huet and Dohle bodies in neutrophils. In the lymphoid series, the presence of large granular lymphocytes, plasmacytoid and atypical lymphocytes was observed. In monocytes the presence of one or several large coalescing vacuoles in their cytoplasm. In eosinophils the presence of vacuoles in their cytoplasm.

Table 3. Hematological parameters of patients with COVID-19

	HOSPITALIZED	ICU SURVIVORS	ICU DECEASED
Number of patients	603	34	68
Leukocyte	10.25 ± 8.4	13.2 ± 8.7	8.04 ± 6.2
Neutrophils	7.50 ± 1.8	8.1 ± 1.7	8.2 ± 1.6
Lymphocyte	1.40 ± 0.7	0.83 ± 0.6	0.81 ± 0.6
Monocytes	7.60 ± 0.9	0.6 ± 0.6	0.82 ± 13.6
Hemoglobin (g/dL)	13.8 ± 9.2	11.10 ± 2.12	14.4 ± 6.8
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

ICU: Intensive Care Unit, *P<0.05

The most consistent morphologic finding was cytoplasmic vacuolation with large coalescing vacuoles in monocytes and smaller vacuoles in neutrophils, lymphocytes, and eosinophils.

The hemoglobin of the 603 patients admitted with COVID-19 was: 13.8 ± 9.2 g/dL, (117 patients had anemia with Hb 10.4 - 11.8 g/dL). The hematocrit of the 603 patients was: 35 ± 2.9 % The hemoglobin of the 68 deceased patients was 14.4 ± 6.8 g/dL (10 patients of the 68 deceased

presented anemia on admission with hemoglobin less than 11.8 g/dL).

The platelet count in the 603 admitted patients was: $247 \times 10^9/L \pm 230.4$) (57 of the patients had thrombocytopenia on admission, with values from 23 to $139 \times 10^9/L$) and 30 patients presented thrombocytosis out of 453 -1 $253 \times 10^9/L$. Only 6 patients of the 68 deceased presented thrombocytopenia of 42 -118 $\times 10^9/L$ on admission.

The 603 patients had serum ferritin values of 898.1 ± 115.8 (VN: 20-140 ng/mL) on admission. The patients who died on admission presented serum ferritin values of 746.8 ± 197.7 ng/mL.

In relation to the coagulation tests performed, the Prothrombin Time (PT) of the 603 admitted patients was 14.1 ± 2.5 seconds (control 12.4 ± 0.04 sec.), 4 (0.66 %) patients of the 603 patients admitted with COVID-19 had increased PT with a range of 2.02-3.02 sec. The PTT was 37.1 ± 7.9 sec. (control 32.5 ± 0), 61 (10.11 sec.) patients had increased PTT on admission, with a PTT difference of 6.2- 26 sec. Of the 68 deceased patients, 11 (16.18 %) patients presented increased PTT with a PTT difference of 6.2-21.1 seconds. The D-dimer of the 603 patients was 2.53 ± 2.1 ng/mL (normal value <0.5 ng/mL). In the deceased 13.09 ± 5.02 ng/mL.

Plasma creatinine levels on admission were 1.2 ± 0.88 mg% (VN 0.84-1.21 mg/dL). High creatinine values were observed in 73 (12.10 %) patients, 37 (50.68 %) of them with high values but less than 1.75 mg% and 36 (49.32 %) with high values between 1.88 to 8.16 mg% due to pre-COVID-19 renal failure. Six deceased patients presented an increase in creatinine of 1.46-3.54 mg% on admission.

C-reactive protein was at plasma levels of 8.5 ± 10.1 mg% in the 603 admitted patients, and the 68 deceased patients had higher values (9.8 ± 7.2 mg%), while 14 patients presented very high values of 10-33, 6 mg%.

DISCUSSION

When we analyzed the sex of the 603 patients admitted to the Clínica El Ávila in the years 2021 and 2022, we found that the majority were male, as occurred in Wuhan, China, where Huang et al. reported the first outbreak of COVID-19, and also in the patients who were attended with COVID-19 at the Clínica El Ávila in the first epidemic outbreak of 2020, as previously reported (8,9). The predominance of the male sex has also been reported in the 4 other waves of COVID-19 in other parts of the world (10). Many global epidemiological data sources indicate that men account for a higher proportion of severe SARS-CoV-2 infections than women, despite roughly

equivalent infection rates (11,12). The cause is multifactorial but various hypotheses have been put forward as underlying factors behind this trend, such as a higher prevalence of smoking among men, testosterone deficiency, which favors an inflammatory storm, the pathogenesis of SARS-Androgen-driven-CoV-2, a protective effect of estrogen in women, and inborn errors of cytokine immunity (13).

A study in Iran showed a significant difference between men and women infected with COVID-19, with men having higher rates of the disease early on. However, as the pandemic progressed, the proportion of women gradually increased, and ultimately more women were diagnosed with COVID-19 during the fifth wave (14). A meta-analysis of 3.1 million patients with confirmed SARS-CoV-2 infections reported that men were nearly three times as likely (OR = 2.84; 95 % confidence interval [CI] = 2.06-3.92) than women requiring ICU admission and had higher odds of death (OR = 1.39; 95 % CI = 1.31-1.47) despite a roughly equivalent incidence of SARS-CoV-2 infections among men and women (15).

The average age of the patients admitted during the years 2021 and 2022 was 65 years, with a range of 18-99 years, with a predominance of patients over 51 years of age, while those of the first outbreak of COVID-19 of the patients treated at the Clínica El Ávila were slightly younger than 62.7 years with a range of 31-91 years of age (9). In the first outbreak of COVID-19, Wang et al. reported a mean age of 56 years with a range of 22 to 92 years in 138 patients hospitalized for COVID-19 pneumonia in Wuhan (16). In 204 patients admitted to the University Hospital of Sant Joan in Reus, Spain, in the first wave and 264 in the second wave, it was found that those in the second wave were significantly younger (58 ± 26 vs. 67 ± 18 years; $p < 0.001$) (17). Oda et al. reported in Japan in a study of patients with COVID-19 in the third wave that the mean age was 78 years with an age range between 62-83 years, being older than the patients with COVID-19 of the first and second waves (53 years) (7). There is evidence from around the world to suggest that age itself is the most important risk factor for severe disease from COVID-19. Early data from China show that the case fatality rate of COVID-19 increases with age, from 0.4 % or

less in patients 40 and younger, 1.3 % in those 50-59, 3.6 % in those 60-69, 8 % in those 70-79 years, and 14.8 % in those 80 years or older; in general, the case fatality rate is 2.3 % (18, 19). In a meta-analysis of 29 articles with 4,884 patients with COVID-19, a positive association was found between a group of symptoms and comorbidities with the age of the patient (19). Wu et al. reported that the elderly infected with COVID-19 older than 80 years had a higher case fatality rate (14.8 vs. 8.0 %) than those aged 70 to 80 years (18-21). Likewise, it was found that a group of symptoms such as fever, dyspnea/respiratory difficulty, nausea, vomiting, abdominal pain, dizziness, anorexia, and pharyngitis, and on the other hand comorbidities such as diabetes, hypertension, coronary disease, EBPOC/lung disease, and distress syndrome acute respiratory syndrome (ARDS) were associated with the age of patients infected with COVID-19 (21). These patients had respiratory distress with associated cough and fever as their main symptoms. The symptoms of the patients reported in the present study are the same as those already reported in the first outbreak in patients admitted to the Clínica Avila and by other authors internationally, being the most common symptoms of SARS-CoV-2 infection, fever, dry cough and fatigue and the less common symptoms, headache, sore throat, myalgia or arthralgia, shortness of breath, diarrhea, vomiting, dyspnea, chills and changes in smell (anosmia, hyposmia) and taste (ageusia, dysgeusia) (7-11, 22). In the first outbreak of COVID-19, the most frequent symptoms of patients admitted to the ICU at Clínica El Avila were fever, cough, dyspnea, and asthenia, and in the second and third waves, fever with respiratory symptoms continued to be the main reason of consultation. In Iran, Amin et al. observed in the first wave that the patients mainly presented respiratory symptoms as previously reported to which gastrointestinal complaints were added during the second wave, in the third wave neurological manifestations with peripheral involvement replaced gastrointestinal complaints and during the fourth and fifth waves wave manifestations of the central nervous system were added. A significant difference in the mean age of the patients was revealed between the five waves ($P < 0.001$) (23).

The patients in our study presented comorbidities. In general, older men (>60 years) with

comorbidities are more likely to develop severe respiratory illness requiring hospitalization or even death, whereas most youth and children have only mild illness (no pneumonia or mild pneumonia) or are asymptomatic (24).

Our data show that the ICU mortality of this group of patients was 66.66 % and the mortality of ICU patients during the first outbreak of COVID-19 was 74.54 %. The mortality of the first outbreak of COVID-19 in the ICU was similar to the mortality of Mexican patients treated in an ICU from January 2020 to December 2021, which was 75 %; the highest percentages were observed in patients with mechanical ventilation admitted to the hospital (87 %) and to an ICU (75 %). The Mexican public sector had the highest percentage of mortality (25). Arentz et al. found 67 % mortality in patients with COVID-19 in the intensive care unit of the Evergreen Public Hospital in February 2020 (26). Mahendra et al., reported a mortality of 54.64 % among severe cases of COVID-19 in the ICU and only 5 % among cases with mild to moderate COVID-19 (27).

Regarding the hematological findings of the 102 patients admitted to the ICU, 55.9 % presented leukocytosis and of the deceased patients, leukocytosis occurred in 60.3 % of them. Chua et al. observed a significant count-response increase in white blood cell and neutrophil levels when the COVID-19 patient progressed from non-severe to severe cases with fatal outcomes (28). Our results demonstrate that, 71 patients from 603 admitted with COVID-19 had leukopenia, as occurs in most viral infections. Severe disease is often complicated by leukopenia, lymphopenia, thrombocytopenia, and coagulopathy, often leading to disseminated intravascular coagulopathy (29). Further, Kovalic et al. found that the most severe or critically ill cases were associated with leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, elevated creatinine kinase, elevated lactate dehydrogenase (LDH), and elevated prothrombin time (PT) (30). These patients that we are presenting had neutrophilia and lymphopenia and the neutrophils lymphocyte ratio (NLR) was higher in patients who required ICU and even higher in patients who died. According to systematic reviews with meta-analyses, higher values of the neutrophil-lymphocyte ratio were confirmed to be associated

with severity and mortality in hospitalized patients with COVID-19. Sarkar et al. found the prognosis value of NLR on admission for severity and mortality in patients with COVID-19 is good (31). Parthasarathi et al. did a meta-analysis with 15,683 patients that showed a difference in the NLR ratio of 3.93 between survivors and non-survivors of the disease (32). The neutrophil-lymphocyte ratio showed a sensitivity of 80.2 % and a specificity of 75.8 % for the prediction of severity and a specificity of 78.8 % sensitivity and 73.0 % for mortality and was not influenced by age, gender, or comorbid conditions. Other authors have confirmed the importance of the NLR relationship in COVID-19 (33-35).

In the present study, 117 (19.40 %) patients out of the 603 admitted with COVID-19 had anemia with hemoglobin (Hb) values of 10.4-11.8 g/dL and 10 patients out of the 68 who died in the ICU presented anemia on admission with hemoglobinemia less than 11.8 g/dL. A study of 67 COVID-19 patients in Singapore reported that during their course in an ICU, patients developed significantly lower deeper hemoglobin levels, compared with patients who were not admitted to the ICU (36). It has been reported that anemia on admission was independently associated with increased odds of all-cause mortality in hospitalized patients with COVID-19. Additionally, moderate-severe anemia (Hb <11 g/dL) was an independent risk factor for severe COVID-19 outcomes (37). These reported findings in relation to anemia in COVID-19 were not in line with our present data.

Regarding the platelet count, 57 (9.45 %) of the 603 patients presented thrombocytopenia on admission, with values from 23 to $139 \times 10^9/L$ and 6 (8.82 %) patients of the 68 deceased presented thrombocytopenia of $42-118 \times 10^9/L$ on admission. The number of platelets was reported to be significantly reduced in patients with COVID-19 (38,39). In China, the incidence of thrombocytopenia ($< 150 \times 10^9/L$) on admission in patients with COVID-19 was 36.2 %, although this population is different from that of the present study (40).

The mechanisms by which SARS-CoV-2 causes thrombocytopenia are currently believed to involve the following: 1. An impaired hematopoietic microenvironment caused by

systemic inflammation or cytokine storm, e.g. elevated IL-6, which is a common phenomenon in SARS-CoV-2. Infection could suppress hematopoiesis (41,42). 2. SARS-CoV-2 could directly infect hematopoietic stem cells or megakaryocytes through angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), CD13 or CD66a, as in other coronavirus infections that cause thrombocytopenia (43). 3. Antiviral antibodies that cross-react with hematopoietic cells or platelets, such as anti-adenovirus antibodies, can cross-react with the platelet integrin GPIIb/IIIa (44). In fact, Chen et al. showed that late-phase thrombocytopenia in patients with COVID-19 was the result of impaired megakaryocyte maturation (45). 4. Some of the patients with COVID-19 may present thrombotic microangiopathy and disseminated intravascular coagulation that increases platelet consumption (45,46). Platelets from patients with COVID-19 are hyperactivated and can be cleared by splenic or hepatic macrophages (46-48).

In the present study, thrombocytosis was detected in 30 patients out of 603 admitted patients, which is in accordance with the data reported by Lucijanac et al., who found in their patients both normal platelets count as well as thrombocytopenia and thrombocytosis. Lucijanac et al. reported that 4.6 % of their patients had a platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$ (1.1 % with platelets $\geq 600 \times 10^9/L$) (49).

We report that patients had hyperferritinemia. Taneri et al. conducted a systematic review with a meta-analysis in 57 000 patients diagnosed with COVID-19 and demonstrated that higher ferritin levels were detected in deceased patients compared to survivors (50). Similar findings were reported by other authors (51,52). No difference in ferritin levels between deceased and survival patients was observed in the present study.

With respect to coagulation tests, an increase in prothrombin time and especially PTT was found, and to a greater extent in the deceased; D-dimer was higher in the deceased, indicating the development of a coagulopathy. It has been described those elevated levels of coagulation markers, such as PT, fibrinogen, fibrin, and D-dimer, may suggest activation of coagulation pathways, development of thrombosis, and an alarm of progression of COVID-19 towards a potentially serious outcome (52-54).

Elevated D-dimer levels could be an indicator of the development of deep vein thrombosis in patients with COVID-19 (55,56). No patients with deep vein thrombosis were observed in this study of patients with COVID-19. Its constant increase during the course of the disease has been reported to be particularly associated with severe disease progression and mortality (57-61).

Of the total number of patients admitted with COVID-19, 12.10 % of them presented elevated creatinine levels and 8.82 % of the deceased patients. A systematic review and meta-analysis investigating the effects of COVID-19 on renal function in 4 528 patients demonstrated that the prevalence of acute renal failure in patients with COVID-19 was 4 % and was significantly lower among non-severe patients compared with the patients who did not survive, however, they concluded that COVID-19 does not extensively involve the renal system and other possible mechanisms must be ruled out (62). The differences in the percentages of elevation of creatinine in our patients *vs.* the aforementioned meta-analysis perhaps lie in the difference in sample size.

C-reactive protein (CRP) was elevated in most of the patients in this study and even more in the deceased. CRP was useful in this study in identifying super aggregated bacterial infections and guiding antibiotic therapy in these patients. CRP as a marker of systemic inflammation has been associated with venous thrombosis, renal failure, critical illness, and mortality from COVID-19 (63). Serum ferritin, D-dimer, and CRP accurately predict patients who develop severe COVID-19 infections, as well as those at risk of developing COVID-19 pneumonia (64,65).

REFERENCES

- Sobhie Diaz R, Constant Vergara TR. The COVID-19 second wave: A perspective to be explored. *Braz J Infect Dis.* 2021;25(1):101537.
- Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Boom ML, Phillips RA, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients during initial peak and resurgence in the Houston metropolitan area. *JAMA.* 2020;324:998-1000.
- Fan G, Yang Z, Lin Q, Zhao S, Yang L, He D. Decreased case fatality rate of COVID-19 in the second wave: A study in 53 countries or regions. *Transbound Emerg Dis.* 2020;68:213-215.
- Renardy M, Eisenberg M, Kirschner D. Predicting the second wave of COVID-19 in Washtenaw County, MI. *J Theor Biol.* 2020;507:110461.
- Cacciapaglia G, Cot C, Sannino F. Second wave COVID-19 pandemics in Europe: A temporal playbook. *Sci Rep.* 2020;10:15514.
- Sukhes M, Suman KR. Third Wave of the COVID-19 Pandemic: Prominence of Initial Public Health Interference. *Infect Disord Drug Targets.* 2022;22:4.
- 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;395:497-506.
- Müller A, Soyano A, Chirinos L, Ochoa A, Guillermo P, William V, et al. COVID-19: Hematological and laboratory findings inpatients from a private hospital in Caracas, Venezuela. Correlation with mortality. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(2):279-291.
- Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, et al. Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: A report from the Japan COVID-19 Task Force. *BMC Infect Dis.* 2022;22:935.
- Jin JM, 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.
- US Gender/Sex COVID-19 Data Tracker. Harvard Gender Science Lab. 2021. Available from: <https://www.genderscilab.org/gender-and-sex-in-covid19>.
- Twitchell D K, Christensen M B, Hackeett G, Morgentaler A, Saad F, Pastuszak AW. Examining Male Predominance of Severe COVID-19. *Androg Clin Res Ther.* 2022;3(1):41-53.
- Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: Are males more vulnerable? *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):53.
- Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, Hannani K. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: A population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):906.
- Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun.* 2020;11(1):6317.
- Wang D, Hu D, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069.
- Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, Hernández-Flix S, De Febrer G, Parra S, et al. First and second

- waves of coronavirus disease-19: A comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248029.
18. Oda Y, Shimada M, Shiraishi S, Kurai O. Treatment and outcome of COVID-19 patients in a specialized hospital during the third wave: Advance of age and increased mortality compared with the first/second waves. *JA Clin Rep*. 2021;7(1):85.
 19. 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.
 20. 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 Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
 21. Rahman MM, Bhattacharjee B, Farhana Z, Hamiduzzaman M, Chowdhury MAB, Hossain MS, et al. Age-related risk factors and severity of SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2021;62(2):E329-E371.
 22. Ribeiro da Silva SJ, Frutuoso Nascimento JC, Germano Mendez RP, Guarines KM, Alves da Silva CT, Gomez da Silva P. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis* 2022;8(9):1758-1814.
 23. Amin R, Sohrabi MR, Zali AR, Hannani K. Five consecutive epidemiological waves of COVID-19: A population-based cross-sectional study on characteristics, policies, and health outcome. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):906.
 24. Hu Ben, Guo H, Zhou P, Li-Shi Z. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154.
 25. Rojo del Morral O. Mortalidad de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en México. Análisis de una base de datos nacional a dos años de pandemia. *Gaceta Méd Méx*. 2022;158(6):425-431.
 26. 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;323(16):1612-1614.
 27. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):135-144.
 28. Chua PEY, Shah SU, Gui H, Koh J, Somani J, Pang J. Epidemiological and clinical characteristics of non-severe and severe pediatric and adult COVID-19 patients across different geographical regions in the early phase of pandemic: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Investig Med*. 2021;69:1287-1296.
 29. 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.
 30. Kovalic AJ, Huang G, Thuluvath PJ, Satapathy SK. Elevated liver biochemistries in hospitalized Chinese patients with severe COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2021;73:1521-1530.
 31. Sarkar PG, Pant P, Kumar J, Kumar A. Does Neutrophil-to-lymphocyte Ratio at Admission Predict Severity and Mortality in COVID-19 Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(3):361-375.
 32. Parthasarathi A, Padukudru S, Arunachal S, Basavaraj CK, Krishna MT, Ganguly K, et al. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(8):1233.
 33. La Torre G, Marte M, Massetti AP, Carli SM, Romano F, Mastroianni CM, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in COVID-19 patients: A case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(3):1056-1064.
 34. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Admission to Predict the Severity and Mortality of COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;42:60-69.
 35. Wang Y, Zhao J, Yang L, Hu J, Yao Y. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2021;2571912.
 36. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care*. 2020;24:647.
 37. 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):E131-134.
 38. Oh SM, Skendelas JP, Macdonald E, Bergamini M, Goel S, Choi J, et al. On-admission anemia predicts mortality in COVID-19 patients: A single-center, retrospective cohort study. *Am J Emerg Med*. 2021;48:140-147.
 39. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-148.
 40. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-399.

41. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, Heet J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
42. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Hematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671–e678.
43. Valletta S, Thomas A, Meng Y, Ren X, Drissen, Sengül H, et al. Micro-environmental sensing by bone marrow stroma identifies IL-6 and TGFbeta1 as regulators of hematopoietic aging. *Nat Commun*. 2020;11(1):4075–4087.
44. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1514–1516.
45. Chen W, Li Z, Yang B, Wang P, Zhou Q, Zhang Z, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Brit J Haematol*. 2020;190(2):179–184.
46. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–e440.
47. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317–1329.
48. Mei H, Luo L, Hu Y. Thrombocytopenia and thrombosis in hospitalized patients with COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):161
49. Lucijanac M, Kreckak I, Soric E, Sedinic M, Sabljic A, Derek L, et al. Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood Cancer J*. 2021;11(11):189.
50. Taneri PE, Gomez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Diaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35:763–773.
51. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, d-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: A meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620937175.
52. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022;67:172–181.
53. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:1265–1275.
54. Zhang X, Yang X, Jiao H, Liu X. Coagulopathy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:24535–24551.
55. Xiang G, Hao S, Fu C, Hu W, Xie L, Wu Q, et al. The effect of coagulation factors in 2019 novel coronavirus patients: A systematic review and meta-analysis. *Med. (Baltimore)*. 2021;100:E24537.
56. Liu Y, Cai J, Wang C, Jin J, Qu L. A systematic review and meta-analysis of incidence, prognosis, and laboratory indicators of venous thromboembolism in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9:1099–1111.
57. Woller SC, De Wit K, Robert-Ebadi H, Masias C, Klok FA, Den Exter PL, et al. A systematic review of biomarkers among hospitalized patients with COVID-19 predictive of venous thromboembolism: A communication from the predictive and diagnostic variables scientific and standardization committee of the ISTH. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022;6(6):e12786.
58. 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.
59. Nugroho J, Wardhana A, Maghfirah I, Mulia EPB, Rachmi DA, Ayun MQ, et al. Relationship of d-dimer with severity and mortality in SARS-Cov-2 patients: A meta-analysis. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:110–115.
60. Duz ME, Balci A, Menekse E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic review and meta-analysis. *Tuberk Toraks*. 2020;68:353–360.
61. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2020;8:432.
62. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep*. 2021;11:21888.
63. Vakhshoori M, Emami SA, Heidarpour M, Shafie D, Mortazavi M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its effect on renal system, a systematic review and meta-analysis. *Iran J Kidney Dis*. 2020;14:419–438.
64. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;14:42.
65. Farid E, Sridharan K, Alsegaï OA, Khawaja SA, Mansoor EJ, Terafi NA, Qahtani MA, Salman JA. Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. *Biomark Med*. 2021;15(8):541–549.

Effect of Pumpkin Seed Capsules on Nutritional Status and Hemoglobin Levels of Pregnant Women with Chronic Energy Deficiency

Efecto de las Cápsulas de Semilla de Calabaza Sobre el Estado Nutricional y los Niveles de Hemoglobina de Mujeres Embarazadas con Deficiencia Energética Crónica

Arine Tri Nurrahmi^{1a}, Aminuddin Syam^{2b}, Abdul Salam^{3b}, Nurhaedar Jafar^{4b}, Rahayu Indriasari^{5b}, Nurzakiah Hasan^{6b}

SUMMARY

The nutritional state of pregnant women will affect the growth and development of the fetus from birth to adulthood. One of the nutritional problems of pregnant women is Chronic Energy Deficiency (CED). CED is one of the malnutrition problems that often occur in pregnant, caused by a lack of food intake and energy over a long period of time. One of the effects of pregnant suffering from CED is to increase the risk of maternal and short baby mortality. Pumpkin seeds are rich in macro and micronutrients. The content of micronutrients in pumpkin seeds can improve the nutritional status of pregnant women.

This study aimed to assess the effect of pumpkin seed capsule administration on Middle Upper Arm Circumference and hemoglobin levels in pregnant women. This research used quasi-experimental with a non-randomized design pretest-post-test with a control group. Pregnant women who met the inclusion criteria were divided into two groups. The first group received pumpkin seed capsules (2 capsules x 700 mg) and the second group received iron folic supplements (60 mg Fe and 0.25 mg folic) for 60 days. The total sample was 63 individuals divided into 30 intervention groups and 31 in the control group. Data collected include general data, nutritional status based on Middle Upper Arm Circumference (MUAC), and hemoglobin levels of pregnant women with CED. There was a significant increase in the average MUAC and hemoglobin levels of pregnant women in both groups after the correspondent treatment ($p = 0.0001$). Our data show that pumpkin seed capsule administration increases MUAC and hemoglobin levels of pregnant women with CED.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.16>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3595-1489>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7284-2985>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2232-4263>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1578-0831>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-2338>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3397-0057>⁶

^aMagister Student of Nutrition Science Departement, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia. 90245

Recibido: 23 de junio 2023
Aceptado: 23 de agosto 2023

^bNutrition Science Departement, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia. 90245

Corresponding Author: Arini Tri Nurrahmi
E-mail: arini.gizih@gmail.com
Phone: +628114138083

Keywords: *Nutritional status, pregnant women, chronic energy deficiency, pumpkin seeds.*

RESUMEN

El estado nutricional de la mujer embarazada afectará el crecimiento y desarrollo del feto desde el nacimiento hasta la edad adulta. Uno de los problemas nutricionales de las mujeres embarazadas es la Deficiencia Energética Crónica (DCE). La DEC es uno de los problemas de desnutrición que suele presentarse en las embarazadas, causado por la falta de ingesta de alimentos y energía en un largo período de tiempo. Uno de los efectos de las embarazadas que padecen CED es aumentar el riesgo de mortalidad materna y de recién nacidos de corta duración. Las semillas de calabaza son ricas en macro y micronutrientes. El contenido de micronutrientes en las semillas de calabaza puede mejorar el estado nutricional de las mujeres embarazadas. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la administración de cápsulas de semilla de calabaza en la circunferencia del brazo medio superior y los niveles de hemoglobina en mujeres embarazadas. Esta investigación fue de tipo cuasi-experimental con un diseño no aleatorizado pretest-pos test con grupo control. Las gestantes que cumplieron con los criterios de inclusión se dividieron en dos grupos. El primer grupo recibió cápsulas de semilla de calabaza (2 cápsulas x 700 mg) y el segundo grupo recibió suplementos de hierro fólico (60 mg Fe y 0,25 mg fólico) durante 60 días. La muestra total fue de 63 individuos divididos en 30 del grupo de intervención y 31 del grupo de control. Los datos recopilados incluyen datos generales, estado nutricional basado en la circunferencia del brazo medio superior (MUAC) y niveles de hemoglobina de mujeres embarazadas con CED. Hubo un aumento significativo en los niveles promedio de MUAC y hemoglobina de las mujeres embarazadas en ambos grupos después del tratamiento correspondiente ($p = 0,0001$). Nuestros datos muestran que la administración de cápsulas de semillas de calabaza aumenta el nivel de MUAC y hemoglobina en mujeres embarazadas con CED.

Palabras clave: *Estado nutricional, mujeres embarazadas, deficiencia energética crónica, semillas de calabaza*

INTRODUCTION

The gestation period is a period when the child's growth and development are determined by the condition of the fetus in the uterus. The

nutritional state of pregnant women will affect the growth and development of the fetus from birth to adulthood. This period is very important and determines the quality of human resources (1).

Chronic Energy Deficiency (CED) is one of the malnutrition problems that often occur in pregnant, caused by a lack of food intake and energy over a long period of time. One of the effects of pregnant suffering from CED is to increase the risk of maternal and short baby mortality. Pregnant women should meet the requirements for various nutrients, notably micronutrients, to ensure a better pregnancy outcome in the future. Pregnant mothers and their unborn children can meet their nutritional needs by consuming nutritious pumpkin seeds (*Cucurbita moschata*).

Malnutrition in pregnant women will cause problems, both for the mother and the fetus, such as anemia. Insufficient food intake, high energy expenditure, micronutrient-deficient diets, infections, and the demands of pregnancy and lactation contribute to maternal malnutrition. The main causes of anemia in pregnancy are iron deficiency, severe bleeding, and occasionally even their interaction. Malnutrition results in difficulty and prolonged labor, premature delivery, and bleeding after delivery, and can affect fetal growth, and cause miscarriage, birth defects, and low birth weight (3). CED can increase the risk of anemia due to the breakdown of protein for energy which results in an imbalance in the body so that the formation of hemoglobin is not optimal (4,5).

The results of Basic Health Research in 2018, the prevalence of CED for pregnant women in Indonesia was 17.3% specifically, in the Province of South Sulawesi it was above the national average of 19.7%, which means the cases are still high. One of the districts in South Sulawesi with health problems with the incidence of several cases still high is Bone Regency which has also been designated as a locus of stunting. Bone Regency is in third place in South Sulawesi Province for the incidence of CED, which is 21.66 % (6).

The administration of pumpkin seeds is one of the efforts to fulfill nutrition for pregnant women. Pumpkin seeds are rich in macro and micronutrients. The content of micronutrients in

pumpkin, among others; vitamins A, C, E, thiamin (B1), riboflavin (B2), niacin (B3), pantothenic acid (B5), pyridoxine (B6), calcium (Ca), iron (Fe), phosphorus (P), magnesium (Mg) and zinc (Zn) (7). 100 gram of pumpkin seeds (*Cucurbita moschata*) contains the mineral zinc 6.5 mg (8). Zinc is a micronutrient that has many important roles in body functions. It regulates specific hormone receptor genes and stimulates food intake via the afferent vagus nerve with subsequent effects on hypothalamic peptides related to the regulation of food intake. Zinc also stimulates the growth and function of taste buds, thereby influencing appetite and making intake adequate (9). Zinc consumption during the rehabilitation phase of malnutrition has been associated with rapid weight gain (10). In addition, pumpkin seeds contain a variety of compounds, such as m-carboxyphenylalanine, amino butyrate, and citrulline, as well as a number of other amino acids needed by the prostate gland, such as seminal alanine, glycine, and glutamic acid. These seeds also include the minerals Zn (zinc) and Mg (magnesium), which are essential for reproductive health (11). It contains a variety of biological properties, including antioxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer properties (12).

Iron (Fe) in pumpkin seeds can increase hemoglobin that plays a role in carrying oxygen to body tissues. In addition, Iron also acts as a component to form myoglobin (a protein that carries oxygen to muscles). Iron also functions in the body's defense system and increases the metabolism of other nutrients (13). The content of micronutrients in pumpkin seeds can make the nutritional status of pregnant women to improve.

Middle Upper Arm Circumference (MUAC) is the circumference of the right upper arm measured at the midpoint between the tip of the shoulder and the tip of the elbow. CED status is determined based on the result of the measurement of the MUAC, which provides a simple and reliable tool for screening nutritional status and also enables rapid assessment of large populations in epidemiological field studies (2).

This study aimed to assess the effect of pumpkin seed capsule administration on Middle Upper Arm Circumference and hemoglobin levels in pregnant women.

METHODS

This research was quasi-experimental with a non-randomized design pretest-posttest with an intervention and a control group. A total of 63 pregnant women who met the inclusion criteria were divided into two groups. The first group (N=31) received pumpkin seed capsules (2 capsules x 700 mg) and the second group (N=32) received iron folic supplements (60 mg Fe and 0.25 mg folic). Sample selection was done using the following inclusion criteria, pregnant women with gestational age 0-28 weeks, nutritional status of Chronic Energy Deficiency (Middle Upper Arm Circumference) < 23.5 cm).

This research was conducted in the working area of Watampone Public Health Center and Biru Public Health Center of Bone Regency, South Sulawesi, Indonesia, in February-April, 2022. The time for implementing the intervention or data collection was carried out within 2 months. This research has obtained ethical approval from the ethics committee of the Faculty of Public Health, Hasanuddin University with the number: 1957/UN4.14.1/TP.01.02/2023.

Data collected included general data, nutritional status, and hemoglobin levels of pregnant women. The nutritional status of pregnant women was determined based on Middle Upper Arm Circumference and it was measured using a MUAC tape. Hemoglobin levels were measured using a Hemoglobin meter with the brand HemoCue and taking blood from the capillaries (fingertips). MUAC and hemoglobin levels were measured at the beginning, middle, and end of the intervention. Data were analyzed with the Wilcoxon and Man-Whitney test, and a value of $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

Based on the age group, in the intervention group, 66.7% were aged range 17-25 years, while in the control group the age range was 26-35 years (61.3 %). The occupational status of most respondents was not working (housewives, 73.3 %) and the control group 54.8 % (Table 1).

Table 1. Characteristics of respondents

Variable	Intervention		Control	
	N (30)	%	N (31)	%
Aged (Years)				
17-25	20	66.7	11	35.5
26-35	10	33.3	19	61.3
36-45	0	0	1	3.2
Occupational Status				
Working	8	26.7	14	45.2
Not working (housewives)	22	73.3	17	54.8

Source: Data processing, 2023

Table 2. Changes in MUAC and hemoglobin levels of pregnant women in intervention and control groups

Variable	Before (Mean±SD)	After (Mean±SD)	P-value*	Δ (Mean ±SD)
MUAC (cm)				
Intervention (n=30)	22.43±0.96	22.82±0.95	0.0001	0.26±0.08
Control (n=31)	21.53±1.21	22.06±1.13	0.0001	0.53±-0.08
P Value**	0.001	0.079		
Hemoglobin (g/dL)				
Intervention (n=30)	11.087±0.83	11.347±0.76	0.0001	0.26±-0.07
Control (n=31)	10.284±0.33	11.665±0.29	0.0001	1.381±-0.04
P Value**	0.0001	0.383		

Source: Data processing, 2023

*Wilcoxon, **Man-Whitney

Table 2 shows the changes in MUAC and hemoglobin levels of pregnant women with CED in intervention and control groups. There was a statistically significant increase in the MUAC values before and after intervention, in both groups (p<0.0001). The average basal MUAC values before intervention in both groups were significantly different with a p-value was 0.001. Meanwhile, there were no significant differences in the mean MUAC between both groups after the intervention, p-value of 0.079.

The average hemoglobin levels of pregnant women showed a statistically significant increase when compared to the data before and after the intervention, in both groups (p<0.0001). The average basal hemoglobin level values before intervention in both groups were significantly different with a p-value was 0.0001. While

there were no significant differences in the mean hemoglobin values between both groups after the intervention, the p-value of 0.383.

DISCUSSION

Malnutrition in pregnant women can be defined based on anthropometric indicators including MUAC or biochemical analysis, which show anemia or deficiency of certain micronutrients. MUAC is considered a fast indicator in monitoring nutritional status and is highly correlated with pregnant women's body mass index (BMI) (14). Based on the collaborative studies conducted by the WHO, it was demonstrated that MUAC measurement is important in identifying maternal malnutrition.

In this case, pregnant women with MUAC threshold values <21–23 cm had a significant risk for low birth weight (LBW) (OR 1.9, 95 % CI: 95 % 1.72.1) (15). Our results indicate that the average basal value MUAC of pregnant women in the intervention group was 22.43 cm and in the control group was 21.53 cm. The group who received pumpkin seeds capsules increased MUAC by 0.26 cm, while pregnant women who received iron-folic supplementation were 0.53 cm. This increase was statistically significant in both groups when compared before and after the intervention ($p = 0.0001$). These results indicate that the provision of pumpkin seed capsules can increase the nutritional status of pregnant women. These results are in line with the findings of a study carried out on pregnant women who showed that the administration of pumpkin seed biscuits contributes to weight gain and increases the average hemoglobin level by 0.82 g/dL, the average size of the upper arm circumference by 1.0 cm and reduced the prevalence of anemia in pregnant women which, in turn, improves their nutrition status and serum zinc (3,16).

Iron carries oxygen to the body's cells and carries carbon dioxide out of the body, supporting muscle function, enzymes, protein, and energy metabolism (17). Iron is needed to produce hemoglobin, so iron deficiency anemia will cause the formation of smaller red blood cells and low hemoglobin content (18). Pumpkin seeds are used to treat malnutrition in children, and pregnant and lactating women. The content of micronutrients in pumpkin seeds can be used as an alternative supplement for pregnant women to prevent anemia and LBW in the mother and fetus (19). Our results support this concept since they show that the hemoglobin level in the group that received pumpkin seeds was increased by 0.26 ± -0.07 g/dL ($p < 0.0001$). These results are in line with the research in which women of childbearing age aged 15–49 received pumpkin seed extract for 21 days, 2 times a day, and hemoglobin was measured using a digital HB meter instrument, showing that pumpkin seeds are effective in increasing hemoglobin levels in women of childbearing age, with effectiveness in the treatment group compared to the control group of 63.5 %. Thus, pumpkin seeds can be used as a complementary food for iron (Fe) supplements in women of childbearing age (20). This together

with proper Zinc supplementation helps to reduce the risk of preterm birth. In effect, maternal Zinc supplementation lowers the risk of preterm birth, however, no evidence of Zinc supplements on other fetal outcomes was reported (21).

CONCLUSION

Pumpkin seed capsule administration improves the MUAC and hemoglobin levels of pregnant women with CED. Thus, pumpkin seed capsules are potentially recommended as an alternative supplement for pregnant women.

Conflict of Interest

There is no conflict of interest

REFERENCES

1. Hardiansyah, I Dewa Nyoman Supariasa. Nutrition Science Theory & Application. Jakarta: EGC; 2016.
2. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Basic Health Research 2018. Jakarta: Center for Health Research and Development, Ministry of Health; 2018.
3. Sairuroh, Zen Rahfiludin M, Kartasurya MI. The Impact of Giving Biscuits on Pregnant Women are at Risk for Lack of Energy Chronic on Hemoglobin Levels. *Media Indonesian Public Health*. 2019;(2):1-6.
4. Setyaningsih W, Ani LS, Utami NWA. Iron Folate Consumption, Energy and Iron Adequacy Levels Associated with the Incidence of Anemia among Pregnant Women in Jember Regency. *Public Heal Prev Med Arch*. 2015;3(1):3.
5. Citrakesumasari YK. Alpha-Lactalbumin Levels in Breastmilk of Breastfeeding Mothers in Makassar City, Indonesia. *Biomed Pharmacol J*. 2022;15(4):2317-2322.
6. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. Basic Health Research 2013. Jakarta: Center for Health Research and Development, Indonesian Ministry of Health; 2013.
7. Syed QA. Nutritional and Therapeutic Importance of the Pumpkin Seeds. *Biomed J Sci Tech Res*. 2019;21(2).
8. Widowati S, Sukarno L, Suarni, Komalasari O, Pumpkin: Usability and process of making flour Proceedings of the National Seminar and Annual Meeting PATPI, Yogyakarta. 2003.

9. Kusumastuti AC, Ardiaria M, Hendrianingtyas M. Effect of zinc and iron supplementation on appetite, nutritional status and intelligence quotient in young children. *Indonesia Biomed J.* 2018;10(2):133-139.
10. Mittal P. Role of zinc in malnutrition. *Int J Gastroenterol Hepatol Transpl Nutr.* 2016;1:45-48.
11. Hosen M, Rafii MY, Mazlan N, Jusoh M, Oladosu Y, Chowdhury MFN, et al. Pumpkin (*Cucurbita spp.*): A Crop to Mitigate Food and Nutritional Challenges. *Horticulture.* 2021;7(10):352.
12. Kim MY, Kim EJ, Kim YN, Choi C, Lee BH. Comparison of the chemical compositions and nutritive values of various pumpkin (*Cucurbitaceae*) species and parts. *Nutrition Research and Practice.* 2012;6(1):21-27.
13. Demsa Simbolon, Jumiyati, Antun Rahmadi, Haris Ari Susanto. Prevention and control of chronic energy deficiency (CED) and anemia in pregnant women: nutrition education module. Yogyakarta: Deepublish; 2018.
14. Tang AM, Chung M, Dong K, Terrin N, Edmonds A, Assefa N, et al. Determining a Global Mid-Upper Arm Circumference Cutoff to Assess Malnutrition in Pregnant Women. Washington, DC: FHI 360/Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA). 2016; Available from: <https://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/FANTA-MUAC-cutoffs-pregnant-women-June2016.pdf>
15. Bari A, Sultana N, Mehreen S, Sadaqat N, Imran I, Javed R. Patterns of maternal nutritional status based on mid-upper arm circumference. *Pakistan J Med Sci.* 2020;36(3).
16. Musaidah M, Wahyu A, Abdullah AZ, Syafar M, Hadju V, Syam A. The effect of pumpkin seeds biscuits and moringa extract supplementation on hemoglobin, ferritin, c-reactive protein, and birth outcome for pregnant women: A systematic review. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9:360-5.16.
17. Simatupang Rumiris. Dietary Guidelines for Patients with Diabetes Mellitus. Banten: Educational and Social Foundation; 2020.
18. Kiswari R. Hematology and transfusion. Jakarta: Erlangga. 2014:58-61.
19. Sukarya INgurah. Effect Of Giving Yellow Tomorrow (*Moschata CD.*) Biscuit on Hemoglobin (Hb) Rank And Zeng (Zn) Status Of Chronic Energy Lack Pregnant Mothers In South Sulawesi Bone District. [Makassar]: Hasanuddin University Makassar; 2022.
20. Harlinah H, Haumahu CM. Effectiveness of Pumpkin Seed Extract (*Cucurbita*) on Hemoglobin Level. *Malahayati Nurs J.* 2022;4(3):543-652.
21. Syakur R, Syam A, Hadju V, Palutturi S. The Impact of Maternal Zinc Supplementation On Pregnancy Outcomes And Maternal Serum Zinc: A Systematic Review. *Nat Volatiles Essent Oils.* 2021;8(4):8301-8313.

Urogenital disease morbidity among the adult and child population of the Osh Region for the period from 2010 to 2019

Morbilidad por enfermedad urogenital en la población adulta e infantil de la región de Osh durante el período de 2010 a 2019

Isabek Tazhidinovich Gulamov^{1*}, Kuttubek Temirzhanovich Abylov², Raiimbek Uulu Nurlan³, Maksatbek Ermekalievich Satyvaldiev⁴, Romanbek Kalmatovich Kalmatov⁵, Talantbek Abdullaevich Batyraliev⁶

SUMMARY

It is presented the results of a study on the prevalence, structure, and trends in urogenital diseases in the adult population of the Osh Region of Kyrgyzstan for the period between 2010 and 2019. Official statistics on morbidity provided by the National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic are used as materials for the study. Information on the main indices characterizing adult morbidity is selected and summarized, and dynamic statistical analysis of the data is performed. The data analysis demonstrates that the highest morbidity of urogenital diseases in the Osh Region was registered in 2017, and the lowest –

in 2019. A similar trend is observed among women, with the highest incidence seen in 2017 and the lowest in 2019, while the lowest morbidity among men falls in 2019. The incidence rate was highest in 2011 and 2015 at 22 501 and 22 899 per 100 in this population, respectively, while the lowest was recorded in 2019 at 1 591 per 100 in the population. Renal and urinary system diseases (N00-N39) account for 21.05 % of the incidence structure, with chronic pyelonephritis (N11) being the most frequently reported pathology throughout the period. The Osh Region shows a positive trend in morbidity and incidence, with a decrease between 2010 and 2019, reaching the lowest point in 2019 (31 722 per 100 ths population and 11,591 per 100 ths population, respectively). Renal and urinary system diseases (N00-N39) account for 65.58 % of the morbidity structure.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.17>

Keywords: *Urogenital system, morbidity, incidence, chronic pyelonephritis, kidney disease.*

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5659-8860>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5155-3770>²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8587-705X>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2130-3652>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-0343>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4251-0327>⁶

¹Pathology, Basis and Clinical Pharmacology Department, International Medical Faculty, Osh State University, Kyrgyzstan.

²Department of Clinical Disciplines 1, International Medical Faculty, Osh State University, Kyrgyzstan.

³Medical Center “Osh Cardio” named after Aliev Mamat, Kyrgyzstan.

⁴General Therapy Department of Medical Clinic, Osh State University, Kyrgyzstan.

⁵International Medical Faculty, Osh State University, Kyrgyzstan.

⁶Bishkek State Hospital of Kyrgyz-Turkish Friendship, Kyrgyzstan.

Recibido: 10 de mayo 2023

Aceptado: 23 de junio 2023

*Corresponding author: Isabek Tazhidinovich Gulamov

E-mail: gulamov.isabek1@gmail.com

RESUMEN

Se presentan los resultados de un estudio sobre la prevalencia, estructura y tendencias de las enfermedades urogenitales en la población adulta de la región de Osh de Kirguistán para el período comprendido entre 2010 y 2019. Las estadísticas oficiales sobre morbilidad proporcionadas por el Comité Nacional de Estadística de la República Kirguisa se utilizan como materiales para el estudio. Se selecciona y resume la información sobre los principales índices que caracterizan la morbilidad en adultos, y se realiza un análisis estadístico dinámico de los datos. El análisis de datos demuestra que la mayor morbilidad de enfermedades urogenitales en la región de la Osh se registró en 2017 y la más baja, en 2019. Una tendencia similar se observa entre las mujeres, con la mayor incidencia observada en 2017 y la más baja en 2019, mientras que la menor morbilidad entre los hombres cae en 2019. La tasa de incidencia fue más alta en 2011 y 2015 con 22 501 y 22 899 por 100 mls de población, respectivamente, mientras que la más baja se registró en 2019 con 1 591 por 100 mls de población. Las enfermedades renales y del sistema urinario (N00-N39) representan el 21,05 % de la estructura de incidencia, siendo la pielonefritis crónica (N11) la patología más frecuentemente reportada a lo largo del período. La Región de Osh muestra una tendencia positiva en morbilidad e incidencia, con una disminución entre 2010 y 2019, alcanzando el punto más bajo en 2019 (31 722 por 100 mls de población y 11 591 por 100 mls de población, respectivamente). Las enfermedades renales y del sistema urinario (N00-N39) representan el 65,58 % de la estructura de morbilidad.

Palabras clave: *Sistema urogenital, morbilidad, incidencia, pielonefritis crónica, enfermedad renal.*

INTRODUCTION

Diseases of the genitourinary system are the main reason behind increasing morbidity and mortality, reduced working ability, reproductive dysfunction, and poor quality of life (1-3). Many authors cite this category of diseases as one of those characterized by an unprecedented increase in prevalence and a decrease in quality of life (4-6).

The high social and economic significance of this pathology is due to several reasons, among which the high prevalence rate and impact

on working-age people are paramount (7-9). Urological diseases account for 5-6 % of morbidity in developed countries, and rank 7th in the mortality rate (10). For example, urolithiasis in European countries affects up to 9 % of the population, in Asian countries – 1-5 %, in North American countries – up to 13 %, and in the Middle East – up to 20 %. About 150 million cases of urinary tract infections, including acute cystitis, occur annually worldwide (11). According to some estimates, more than 200 million men on the planet have benign prostatic hyperplasia (12).

Identification of the reasons behind the uneven distribution of urogenital system morbidity and incidence in individual regions allows one to conduct an expert evaluation, identify the main factors contributing to the rising rates, and improve the effectiveness of regional preventive measures against the spread of the pathology. In particular, it is of interest to examine data on urogenital nosologies in one of the large settlements of the Kyrgyz Republic, located in the south of the Osh Region.

The study aims to determine the incidence and trends in the development of urinary diseases among the adult population of the Osh Region of the Kyrgyz Republic for the period 2010-2019. The paper offers valuable information about the burden of the diseases, the effectiveness of existing preventive measures, and the need for additional healthcare resources in the region. Referring to adult urogenital disease rates, healthcare providers and policymakers can identify areas where improvements in healthcare services and interventions are needed and where resources should be allocated to improve population health outcomes.

METHODS

In this paper, we collected and summarized information on the main indicators characterizing urogenital disease morbidity in the adult population of the Osh Region for the period from 2010 to 2019 according to official statistics (13).

Dynamic analysis was conducted for morbidity and incidence of the adult population of Osh Region for urogenital diseases (ICD

UROGENITAL DISEASE MORBIDITY

10 code – N00-N99), including glomerular, tubulointerstitial renal diseases, other renal and ureteral diseases (N00-N15, N25-N28), urolithiasis (N20-N21, N23), prostate diseases (N40-N42), male infertility (N46), and other diseases of the urinary system (N30-N39).

When comparing two data series by their mean values, Student's t-test was used to correlate the values. The differences were considered significant at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The dynamics of the morbidity of urogenital diseases for the period from 2010 to 2019 in the Osh Region (per 100 ths adult population) is shown in Figure 1.

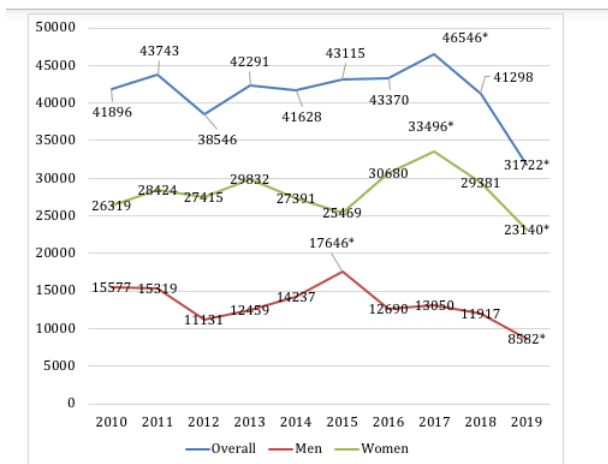


Figure 1. Characteristics of the dynamics of the morbidity of urogenital diseases for the period from 2010 to 2019 in the Osh region (per 100 ths adult population). Note: * $p < 0.05$ – statistically significant differences between values within groups.

Analyzing the obtained data, we can note that the highest value of morbidity of the urogenital system was recorded in 2017 (46-546 people per 100 ths population), the lowest – in 2019 (31-722

people per 100 ths population) ($p < 0.05$). A similar trend is observed among women: the maximum value of the morbidity rate was detected in 2017 (33-496 per 100 ths population), and the minimum – was in 2019 (23-140 per 100 ths population). The lowest value of this parameter among men is in 2019 (8-582 per 100 ths population).

The structure of ICD-10 nosologies is shown in Figure 2.

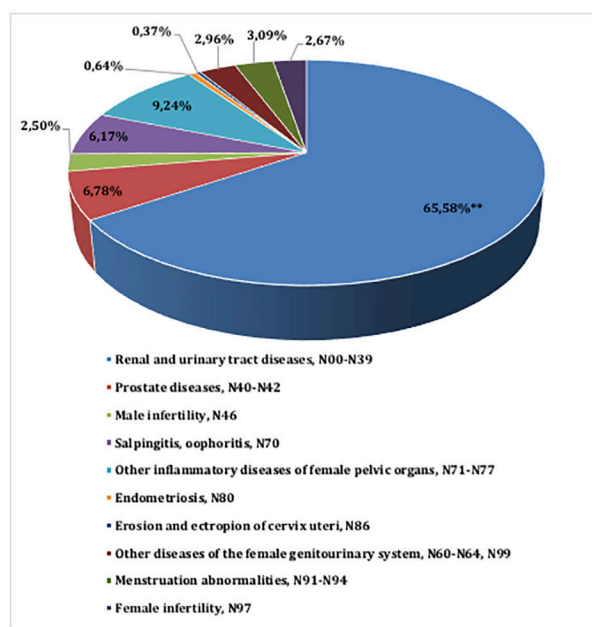


Figure 2. Structure of ICD-10 nosologies (in %). Note: ** $p < 0.01$ – statistically significant differences between values within groups.

The results indicate that most cases ($p < 0.01$) are represented by renal and urinary tract diseases (N00-N39) – 65.58 %.

Analysis of the incidence of urogenital system diseases overall and by gender for the period from 2010 to 2019 in Osh Region (per 100 ths adult population) is given in Figure 3.

It is found that most cases ($p < 0.01$) are attributed to renal and urinary tract diseases

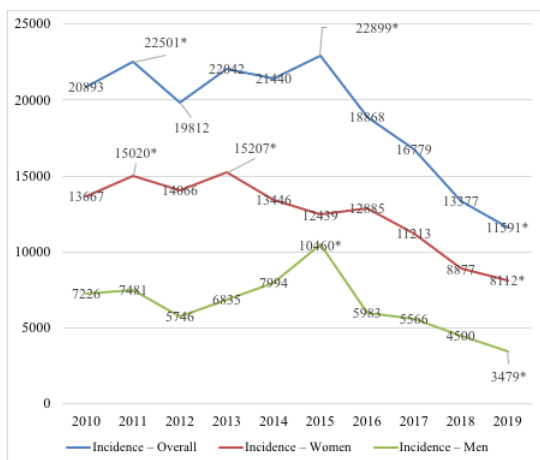


Figure 3. Comparative characteristics of overall urogenital disease incidence, the incidence in men and women for 2010-2019 in Osh Region (per 100 ths adult population). Note: * $p < 0.05$ – statistically significant differences between values within groups.

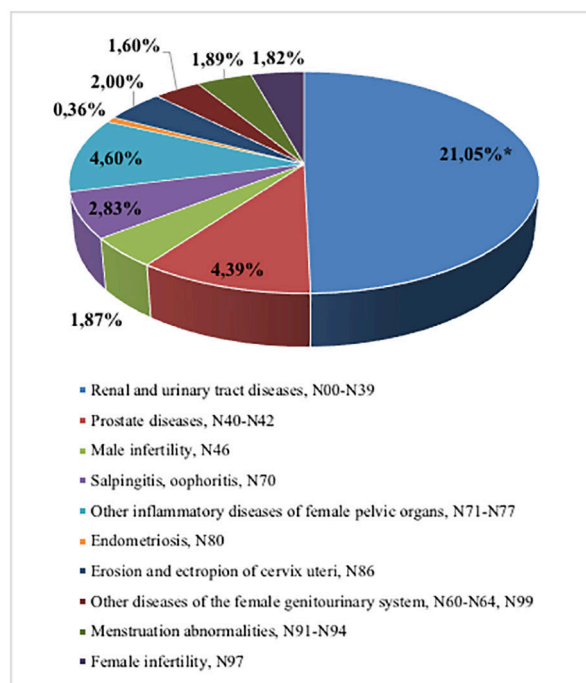


Figure 4. Structure of incidence nosologies according to ICD-10 (in %). Note: ** $p < 0.01$ – statistically significant differences between values within groups.

(N00-N39) – 65.58 %. The highest incidence is observed in 2011 – 22 501 per 100 ths population, and in 2015 – 22 899 per 100 ths population, while the lowest morbidity is registered in 2019 – 11 591 per 100 ths population.

Among women, the maximum values of incidence rate are recorded in 2013 (15 207 per 100 ths population), the minimum -- in 2019 (8 112 per 100 ths population); among men – in 2015 (10 460 per 100 ths population) and in 2019 (3 479 per 100 ths population), respectively.

The structure of incidence nosologies according to ICD-10 is illustrated in Figure 4.

The structure of nosologies of incidence is dominated by renal and urinary tract diseases (N00-N39) – 21.05 %. Among them, chronic pyelonephritis (N11) has the greatest specific weight throughout the observation period (Figure 5). The dynamics of morbidity are presented in Figure 6.

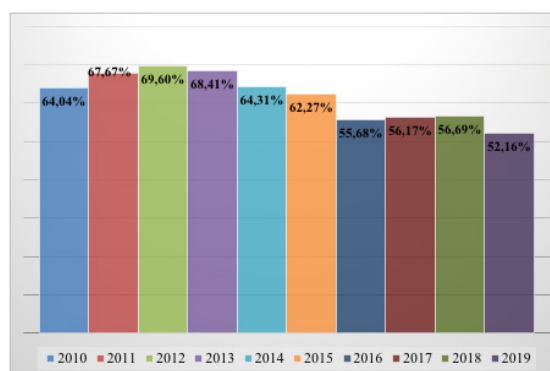


Figure 5. Comparative characteristics of the incidence of chronic pyelonephritis (N11) in the structure of Incidence of renal and urinary tract diseases (N00-N39).

UROGENITAL DISEASE MORBIDITY

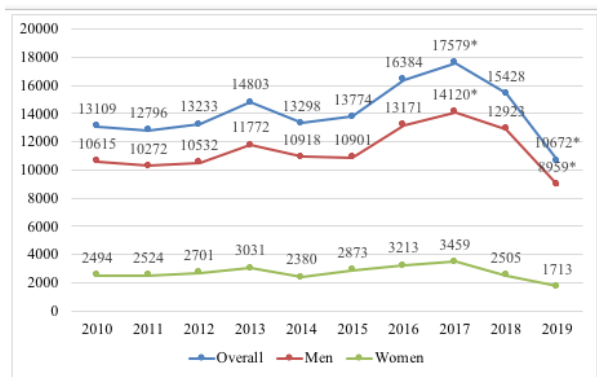


Figure 6. Characteristics of the dynamics of the morbidity of chronic pyelonephritis from 2010 to 2019 in Osh Region (per 100 ths adult population). Note: * $p < 0.05$ – statistically significant differences between values within groups.

Analysis of the data suggests that the highest morbidity rates for chronic pyelonephritis are recorded in 2017 (morbidity – 17 579 per 100 ths population, for men – 14 120 per 100 ths population, for women – 3 459 per 100 ths population), the lowest – in 2019 (morbidity – 10 672 per 100 ths population; for men – 8 959 per 100 ths population, for women – 1 715 per 100 ths population).

The study of the incidence of urogenital diseases is important for analyzing their structure and morbidity in terms of identifying risk factors (14,15), the quality of medical services (16), accessibility of medical care (17), the nature of the material and technical equipment of medical institutions, and staffing (18).

Studies compare the incidence of urogenital system diseases between the regions of the Kyrgyz Republic and repeatedly highlight the need for dynamic monitoring (19,20). Our work also reflects the dynamics of morbidity and incidence of the urogenital system in the Osh Region for the period between 2010 and 2019. The structure of the nosologies that make up both morbidity and incidence is considered, and chronic pyelonephritis is found to account for the highest share.

CONCLUSION

The study reveals positive dynamics of disease incidence and morbidity in the Osh Region, characterized by a decrease in their rates (for 2010-2019) with the lowest value in 2019 (31 722 per 100 ths population and 11 591 per 100 ths population, respectively). In the structure of morbidity and incidence of urogenital tract pathology, renal and urinary tract diseases (N00-N39) prevail with statistical significance at 65.58 and 21.05 %, respectively. The most frequently registered pathology throughout the whole period of observation is chronic pyelonephritis, the dynamics of morbidity of which had a downward trend with a minimal rate in 2019 – 10 672 per 100 ths population.

The findings can be used to develop and improve strategies for the prevention and treatment of urogenital diseases in the Osh Region. Morbidity statistics should be considered when planning budget expenditures on health care and allocating resources to provide effective measures for the prevention and treatment of genitourinary diseases.

Despite the reported downward trend in the statistics of the most common disease, which is chronic pyelonephritis, measures need to be taken to further ensure quality diagnosis and treatment of the disease. It can be recommended to verify the effectiveness and, if necessary, refine the program of education and community outreach regarding the main causes of urogenital diseases, how to reduce the risks of their development, and how to maintain the health of the genitourinary system.

REFERENCES

1. Zhu C, Wang DQ, Zi H, Huang Q, Gu JM, Li LY, et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019. *Mil Med Res.* 2021;8(1):64.
2. Merae Alshahrani M. A glance at the emerging diagnostic biomarkers in the most prevalent genitourinary cancers. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(4):2072-2084.

3. Garcia Gómez M, Boffetta P, Caballero Klink JD, Español S, Gómez Quintana J. Mortalidad por enfermedades genitourinarias en los mineros de mercurio (Genitourinary diseases mortality in mercury miners). *Actas Urol Esp.* 2006;30(9):913-920.
4. Baitilenov B. Diseases of the genitourinary system as an urgent public health problem (literature review). *Science, Education and Culture.* 2017;9(24):98-101.
5. Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019;11:3-7.
6. Renard J, Ballarini S, Mascarenhas T, Zahran M, Quimper E, Choucair J, et al. Recurrent lower urinary tract infections have a detrimental effect on patient quality of life: a prospective, observational study. *Infect Dis Ther.* 2014;4:125-135.
7. Soria N, Khoujah D. Genitourinary emergencies in older adults. *Emerg Med Clin North Am.* 2021;39(2):361-378.
8. Tan CW, Chlebicki MP. Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J.* 2016;57(9):485-490.
9. Singhal S, Marwell JG, Khaki AR. Geriatric assessment in the older adult with genitourinary cancer: A narrative review. *Front Oncol.* 2023;13:1124309.
10. Lai S, Pastore S, Piloni L, Mangiulli M, Esposito Y, Pierella F, et al. Chronic kidney disease and urological disorders: Systematic use of uroflowmetry in nephropathic patients. *Clin Kidney J.* 2019;12(3):414-419.
11. Ciccicarese F, Brandi N, Corcioni B, Golfieri R, Gaudiano C. Complicated pyelonephritis associated with chronic renal stone disease. *Radiol Med.* 2021;126:505-506.
12. Cormio L, Calò B, Falagario U, Iezzi M, Lamolinara A, Vitaglione P, et al. Improvement of urinary tract symptoms and quality of life in benign prostate hyperplasia patients associated with consumption of a newly developed whole tomato-based food supplement: A phase II prospective, randomized double-blinded, placebo-controlled study. *J Transl Med.* 2021;19:24.
13. National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic. Health Care. Available in: <http://www.stat.kg/ru/statistics/zdravooohranenie/>
14. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Ther Adv Urol.* 2019;11.
15. Zhu Y, Wei J, Yang X, Zhu W, Zhang W. Investigation on prevalence and risk factors associated with genitourinary syndrome of menopause in middle-aged and older women in Beijing community: a cross sectional study. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):558.
16. He J, Yin Z, Duan W, Wang Y, Wang X. Factors of hospitalization expenditure of the genitourinary system diseases in the aged based on “System of Health Account 2011” and neural network model. *J Glob Health.* 2018;8(2):020504.
17. Yazaki H, Nishiura H. Ambulance transport of patients with mild conditions in Hokkaido, Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):919.
18. Fathi R. Optimization of urolithiasis treatment and diagnosis in the Turkestan region. *J Med Life.* 2022;15(3):344-349.
19. Aybashov MN, Bayyzbekova DA, Kasymova RO, Kenenbaeva RM. Epidemiologic analysis of the prevalence and incidence of genitourinary diseases in the population of reproductive age of the Kyrgyz Republic. *Int J Appl Fund Res.* 2018;12(2):225-229.
20. Atambaeva RM, Kitarova GS, Isakova ZK, Kochkorova FA. Incidence dynamics of sexually transmitted diseases in population of the Kyrgyz Republic. *Pediatr Pharmacol.* 2017;14(4):300-304.

Conceptos actuales del diagnóstico y tratamiento de la artritis psoriásica

Current concepts of diagnosis and treatment of psoriatic arthritis

Juan Camilo Santacruz^{1a*}, Marta Juliana Mantilla^{2a}, Gustavo Rodríguez-Salas^{3a}, Igor Rueda^{4a}, Ana María Santos^{5a}, Sandra Pulido^{6b}, Ángel Arzuaga^{7b}, Eduardo Tuta Quintero^{8a}, John Londoño^{9a}

RESUMEN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad autoinmune sistémica asociada a la psoriasis, conocida ahora dentro de un único espectro llamado enfermedad psoriásica, y otras comorbilidades como lo son enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, inflamación intestinal subclínica, trastornos del estado de ánimo, mayor riesgo de infecciones crónicas y fibromialgia. El compromiso articular en esta enfermedad es de presentación heterogénea, incluyendo tanto las articulaciones periféricas como axiales, acompañadas de otras manifestaciones clínicas como lo son la presencia de entesitis, dactilitis y el compromiso ungueal. Gracias a los avances en el entendimiento de su fisiopatología se ha logrado desarrollar en los últimos años un arsenal terapéutico suficiente para controlar la mayoría de sus dominios clínicos. En la actualidad se han identificado varias vías inmunoinflamatorias definidas principalmente por la participación de varias citocinas como los son la interleucina (IL)-17, IL-23 y el factor de

necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo, aún se describen respuestas clínicas heterogéneas posterior al bloqueo farmacológico específico de cada una de estas vías, por lo que es necesario conocer las características de cada uno de estos medicamentos en cuanto a la eficacia que tienen a corto y a largo plazo, su perfil de seguridad y sus efectos sobre las distintas comorbilidades. Es por ello la importancia de actualizar los conceptos relacionados con la APs, su presentación clínica, métodos diagnósticos y diferencias entre los tratamientos disponibles para abordarla desde un punto de vista holístico.

Palabras clave: Artritis psoriásica, manifestaciones clínicas, fisiopatología, tratamiento.

SUMMARY

Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic autoimmune disease associated with psoriasis (now known within a single spectrum called psoriatic disease) and other comorbidities such as cardiovascular disease, metabolic syndrome, subclinical intestinal inflammation, mood disorders, increased risk of chronic infections and fibromyalgia. Joint involvement

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2367-2016>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5901-3613>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-0465>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5858-7594>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1973-8043>⁵
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3687-380X>⁶
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8021-0080>⁷
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>⁸
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1074-644X>⁹

Recibido: 25 de marzo 2023
Aceptado: 20 de junio 2023

*Grupo de Investigación Espondiloartropatías, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

^bDepartamento de Reumatología, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Juan Camilo Santacruz – E-mail: santa89@hotmail.com

Tel: +57 3115929737

Dirección: Facultad de Medicina edificio H Km 7 autopista Norte. Campus

in this disease is heterogeneous, including both peripheral and axial joints, accompanied by other clinical manifestations such as the presence of enthesitis, dactylitis, and nail involvement. Thanks to advances in the understanding of its pathophysiology, a sufficient therapeutic arsenal has been developed in recent years to control most of its clinical domains. At present, various immunoinflammatory pathways have been identified, mainly defined by the participation of various cytokines such as IL-17, IL-23, and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). However, heterogeneous clinical responses are still described after the specific pharmacological blockade of each of these pathways, so it is necessary to know the characteristics of each of these drugs in terms of their short- and long-term efficacy, their profile of safety, and their effects on the different comorbidities. That is why it is important to update the concepts related to PsA, its clinical presentation, diagnostic methods, and differences between the available treatments to approach it from a holistic point of view.

Keywords: *Psoriatic arthritis, clinical manifestations, pathophysiology, treatment.*

INTRODUCCIÓN

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria asociada a la psoriasis que inicialmente se consideró una variante de la artritis reumatoide (AR), pero que posteriormente surgió como una entidad clínica diferenciada (1,2). Se estima que más del 10 % de los pacientes con psoriasis y hasta el 15 % de la población general tienen factor reumatoide (FR) presente en su suero, por lo que actualmente se denomina una artritis “generalmente seronegativa” (3,4). La APs presenta compromiso de la piel y las articulaciones, sin embargo, la entesis es en la actualidad el punto de partida para el entendimiento de la enfermedad. Además, las comorbilidades asociadas y sus efectos sobre la mortalidad son indispensables para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (5).

La enfermedad comprende seis dominios clínicos de compromiso articular: artritis periférica, artritis axial, dactilitis, entesitis, psoriasis y compromiso ungueal, y dos dominios de condiciones extraarticulares como lo son la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal (6). La APs se asocia con la enfermedad cardiovascular, inflamación intestinal subclínica,

osteoporosis, síndrome metabólico, hígado graso, trastornos del estado de ánimo (incluida la depresión y ansiedad), infecciones crónicas (hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis e infecciones por hongos), malignidad (cáncer de piel no melanoma y linfomas) y fibromialgia (7,8). En la APs, el compromiso articular inflamatorio y las lesiones cutáneas pueden aparecer de forma simultánea en un 15 % y preceder a las manifestaciones cutáneas en el 13 % al 15 % de los casos (9). Se ha demostrado que el diagnóstico tardío de la APs, contribuye al desarrollo de erosiones articulares periféricas y a una peor función física a largo del tiempo (10). Hasta hace 20 años, no había alternativas de tratamiento eficaces para la APs, sin embargo, en la última década ha habido una revolución de nuevos tratamientos que ha permitido un mejor control de la enfermedad (11). El objetivo de este artículo es realizar una actualización de la APs.

Epidemiología

La APs afecta por igual a hombres y mujeres entre los 40 y 50 años, presentando una incidencia de 6 por 100 000 personas al año junto con una prevalencia de 1 a 2 por cada 1 000 habitantes en todo el mundo (12,13). Un metaanálisis de 2019 describió una prevalencia combinada del 20 % de APs en pacientes con psoriasis y del 25 % entre pacientes con psoriasis moderada a grave (14). Otro estudio multicéntrico europeo de 1 560 pacientes con psoriasis, estimó que el 31 % de los pacientes tendrían APs después de 30 años y el riesgo de desarrollar APs no disminuye con el tiempo (15). En la mayoría de los pacientes con APs, la psoriasis precede a la aparición de la artritis con una mediana de tiempo de siete a ocho años (16). Algunos estudios han sugerido que la APs ocurre con más frecuencia entre los pacientes con psoriasis severa, de hecho, tener más de tres áreas corporales comprometidas por la psoriasis se asocia con un aumento del riesgo de 2,24 veces de desarrollar APs (17).

Dependiendo de los criterios utilizados, del 25 % al 70 % de los pacientes con APs pueden experimentar compromiso axial, que se caracteriza por inflamación y cambios estructurales inflamatorios de la columna vertebral y/o las articulaciones sacroilíacas (18).

Sólo del 2 % al 5 % de los pacientes con APs tienen compromiso exclusivamente axial y la mayoría de los pacientes con enfermedad axial también tienen compromiso periférico (19). El síntoma típico de la APs axial es el dolor lumbar inflamatorio, aunque también se debe tener en cuenta el dolor no inflamatorio localizado en otras partes de la columna. La presencia del dolor lumbar inflamatorio se informa con menos frecuencia en la APs axial con respecto a los pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y en algunos casos puede ser clínicamente asintomático (20,21).

Los pacientes con APs axial tienen más probabilidades de ser (antígeno leucocitario humano) HLA-B27 positivos que los pacientes sin compromiso axial (43,7 % frente a 19,1 %). Sin embargo, la positividad del HLA-B27 no es tan común en pacientes con APs axial con respecto a los pacientes con EA, pero a pesar de esto, sigue siendo un marcador de mal pronóstico para ambas enfermedades. Característicamente los pacientes HLA-B27 tienen un inicio más temprano de la artritis, onicólisis ungueal más severa, dolor lumbar inflamatorio, enfermedad inflamatoria intestinal y una mayor progresión radiográfica (22,23).

Fisiopatología

La inflamación de la membrana sinovial, caracterizada por un aumento de la vascularización y la infiltración de células inmunitarias, es un elemento fundamental para el desarrollo de la APs (24). La activación y la angiogénesis disfuncional son eventos tempranos que facilitan la infiltración celular a los tejidos sinoviales. La presencia de vasos sanguíneos inmaduros sugiere que muchos de ellos permanecen en un estado de preparación para la activación con una menor capacidad de apoptosis. Adicionalmente tienen una mayor expresión sinovial de varios factores de crecimiento angiogénicos como el receptor 1 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), TNF α , angiopoyetina 1 y 2 y factor de crecimiento transformante beta (TFG- β) (25).

La membrana sinovial psoriásica es hipóxica y presenta alteraciones en la función mitocondrial,

daño oxidativo y aumento de enzimas glucolíticas, dando como resultado la activación de células T, macrófagos, fibroblastos similares a sinoviocitos y células dendríticas (26,27). Las células dendríticas plasmocitoides juegan un papel central en la activación y coordinación de la respuesta inflamatoria, activando distintas subpoblaciones de células T con la consecuente secreción de citocinas proinflamatorias. La proporción de células dendríticas mieloides/plasmocitoides es significativamente mayor en el líquido sinovial de los pacientes con APs, lo que indica un predominio de células dendríticas inmaduras, que permanecen sensibles a los ligandos del receptor tipo Toll (28). Este fenotipo inmaduro tiene una mayor expresión del Toll-like receptor 2 que podría perpetuar aún más la enfermedad al permitir mayores respuestas T helper 1 y favorecer que las células respondan más fácilmente al microambiente sinovial alterado (29).

La secreción abundante de citocinas proinflamatorias por parte de los macrófagos M1 es una característica llamativa de la APs, entre ellas las metaloproteinasas y óxido nítrico sintasa inducible (27-29). El análisis histológico muestra que los macrófagos son un tipo de célula prominente en el sinovio de la APs (30). Las células linfoides innatas tipo 3 están enriquecidas en el líquido sinovial en la APs, mostrando una mayor expresión de NK-p44 y CCR6, y producen potentemente IL-17A (31). Aunque se sabe poco sobre las células T invariantes asociadas a mucosas (MAIT) en la APs, un estudio que utilizó un modelo animal mostró que la transferencia de las células MAIT indujo la inflamación y recaída de la enfermedad. Adicionalmente se ha demostrado que las células MAIT CD8-positivas están presentes en el líquido sinovial y sirven como fuente alternativa de IL-17A en el sitio de la inflamación (32). Otras células como las (natural killer) NK y los mastocitos también son productoras de citocinas proinflamatorias potentes como la IL-17A (33).

La capa de revestimiento de la membrana sinovial consta de macrófagos y sinoviocitos similares a fibroblastos, que son fundamentales para la progresión de la enfermedad e impulsan activamente la destrucción articular (33-35). Los sinoviocitos similares a fibroblastos se caracterizan por una mayor proliferación, resistencia a la apoptosis, producción de citocinas

proinflamatorias y enzimas capaces de degradar la matriz extracelular (34). Además, la cadherina 11, una proteína clave involucrada en la dinámica del citoesqueleto de los sinoviocitos similares a fibroblastos, se sobre expresa en el sinovio en la APs (35).

El papel exacto de las células B en la APs no está claro, pero se cree que pueden tener una participación en la fisiopatología por sus funciones como célula presentadora de antígenos a las células T (30-35). La IL-23, TNF α , IL-17 e IL-22 parecen ser citocinas clave en la inflamación y activación de células localizadas en las articulaciones y la entesis. Estas células secretan principalmente enzimas

que degradan la matriz extracelular y RANKL, lo que da como resultado la degradación del cartílago, la erosión ósea y el daño articular (36). La IL-22 está implicada como una citocina proinflamatoria en el sitio de la erosión ósea. Sin embargo, también promueve la función de los osteoblastos al aumentar la expresión de los factores proosteogénicos como Wnt-10b, Wnt-3a, y la proteína morfogenética ósea 4 (34-37). Por lo cual, la IL-22 podría contribuir a la compleja yuxtaposición de erosión y neoformación ósea en la enfermedad (37). A continuación, se presenta un diagrama que resume los aspectos más importantes de la fisiopatología de la APs (Figura 1).

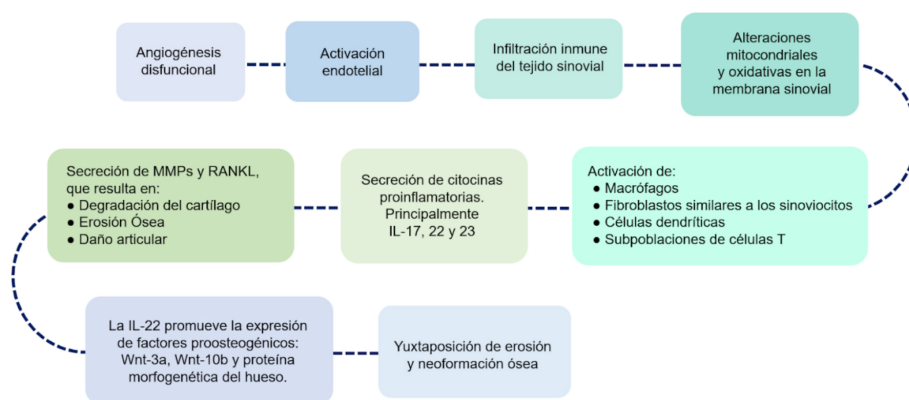


Figura 1. Resumen de los aspectos más importantes de la fisiopatología de la artritis psoriásica

Notas: IL: interleucina; MMPs: Metaloproteinasas de matriz; RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear K β . Fuente: Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273-2284.

Factores genéticos y ambientales de predisposición

La APs se caracteriza por tener genotipos complejos y un componente genético más fuerte y distinto al de la psoriasis (38). Los estudios de APs en gemelos y familias en poblaciones europeas han informado una mayor concordancia en gemelos monocigotos (80 %-100 %) que en gemelos dicigotos (39). Un estudio islandés calculó un riesgo relativo (RR) de 40 para desarrollar APs en familiares de primer grado, en contraste con un RR de 8 para psoriasis (40,41). El HLA-C*06 está presente con menor frecuencia en pacientes con APs que en aquellos con psoriasis únicamente, y se asocia con una aparición más tardía de la enfermedad (42). Se han identificado loci no

HLA asociados con APs, incluidos *TNFAIP3* y el receptor de IL23 (43). Otros estudios han descrito una asociación entre la APs y el locus del gen de la IL-13 en el cromosoma 5q31 (44).

En el intestino, también se ha descrito que existe una disbiosis microbiana que puede desencadenar una inflamación en el íleon y estimular a las células T helper 17 para que liberen IL-23 y así contribuir con el proceso inflamatorio (45). En un estudio longitudinal se reportó un traumatismo local antes del desarrollo de APs en el 24,6 % de los pacientes siendo uno de los principales desencadenantes de la enfermedad junto con las infecciones, la obesidad y el tabaquismo (46).

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con APs presentan dolor y rigidez en las articulaciones comprometidas, pero tienden a ser menos sensibles a la exploración física y pueden presentar una deformidad significativa sin un grado importante de dolor (47). La APs puede afectar las articulaciones periféricas, axiales o ambas. Los pacientes pueden debutar con poliartritis o con menos frecuencia oligoartritis (30 %-50 %), aunque pueden presentarse otros patrones de compromiso articular como la artritis distal o mutilante (48).

Un estudio prospectivo demostró que mientras el 47 % de los pacientes presentaban oligoartritis en su valoración inicial, el 39 % progresaba a enfermedad poliarticular durante el período de seguimiento (49). El compromiso de la articulación interfalángica distal de forma asilada ocurre en menos del 20 % de los casos y puede estar asociada al compromiso axial, mientras que la artritis mutilante puede ocurrir con cualquiera de los patrones clínicos, aunque también es más probable que ocurra en pacientes con evidencia radiográfica de daño estructural en el esqueleto axial (50,51).

El compromiso axial de la APs se desarrolla a una edad más avanzada, tiende a ser menos sintomática a diferencia de la EA y presenta características radiográficas distintas. Se han estudiado otros loci diferentes al HLA-B27 como el HLA-B38 y el HLA-B08, este último se ha asociado con una sacroileitis asimétrica y un compromiso imagenológico sacroilíaco de menor severidad (52). La fatiga es otro elemento importante de la enfermedad y se produce en el 22 % de los pacientes con APs y se ha identificado como un síntoma que se asocia con su desarrollo (53). Cerca del 50 % de los pacientes con APs presenta una verdadera rigidez matinal que dura más de 30 minutos y al examen físico se puede apreciar dolor a la palpación articular, hipersensibilidad en la línea articular y derrames de distribución asimétrica (54). Algunos pacientes presentan más de un patrón clínico y algunos pueden cambiarlo con el paso del tiempo. Otras características importantes de la APs incluyen tenosinovitis, entesitis y dactilitis. La tenosinovitis de los tendones flexores de las manos, el extensor carpi ulnaris y los tendones tibial posterior y peroneo largo de los pies

están frecuentemente afectados. La entesitis se identifica en el 35 % de los casos y la dactilitis en el 50 %, siendo esta última relacionada con un mayor daño radiográfico (55,56).

Manifestaciones extraarticulares

Lesiones ungueales: estas lesiones ocurren en el 80 % al 90 % de los pacientes con APs e incluyen los pits ungueales, onicólisis, hiperqueratosis del lecho ungueal y las hemorragias en astilla. Otras lesiones que se pueden observar son: leuconiquia, manchas rojas en la lúnula y el desmoronamiento de la placa ungueal (57).

Compromiso ocular: La inflamación ocular, incluidas la uveítis y la conjuntivitis, ocurre en algunos pacientes con APs. En un estudio, se notificó conjuntivitis en cerca del 20 % de los pacientes y uveítis en el 7 % (58). La uveítis tiende a presentarse más de forma bilateral a diferencia de la EA que es más unilateral, se localiza posterior al cristalino, inicio más insidioso y común en las mujeres, puede ocurrir cuando hay compromiso exclusivamente periférico y tiende a presentar un curso más crónico (59).

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Los pacientes con APs tienen un riesgo 1-4 veces mayor de EII en comparación con la población general y tiende a ser más común en pacientes con enfermedad más severa y cuando hay presencia de compromiso axial (60,61).

Hallazgos de laboratorio e imágenes diagnósticas

Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados en pacientes con APs en alrededor del 40 % de los casos. Se puede observar una velocidad de sedimentación globular elevada y leucocitosis en alrededor de un tercio de los pacientes, lo que refleja una respuesta inflamatoria inespecífica (62). El FR se encuentra presente en el 2 % al 10 % de los pacientes con APs y se pueden encontrar otras alteraciones como la positividad de los anticuerpos antinucleares, aunque generalmente en títulos bajos, reflejando la naturaleza inmunológica de la enfermedad (63). Los anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), se han encontrado en el 8 % al 16 % de los pacientes con APs y con mayor

frecuencia en pacientes con enfermedad erosiva y/o poliarticular, aunque pueden estar presentes en pacientes con psoriasis grave sin evidencia de artritis (63). En la APs se pueden desarrollar cambios radiográficos característicos como lo son las erosiones y la neoformación ósea en una misma línea de tiempo (63,64). Otros cambios radiológicos que se destacan incluyen la lisis de las falanges distales (acroosteolisis), la periostitis esponjosa, las erosiones activas que llevan a dar la imagen de “lapiz en copa” y la anquilosis (64).

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ser más sensible que la radiografía convencional para detectar inflamación articular, periarticular y de tejidos blandos (65). Se pueden detectar signos de inflamación por RNM como sinovitis, tenosinovitis y edema de médula ósea (EMO) que evidencian la presencia de un proceso inflamatorio, aunque ninguno de estos hallazgos es específico de la enfermedad (66). En las primeras etapas, la RNM de muñecas y manos detecta EMO diafisario y/o entesitis en más del 70 % de los pacientes con APs, mientras que estas características están ausentes en pacientes con AR (67). El grupo de trabajo de RNM de medidas de resultado en reumatología (OMERACT) ha desarrollado la puntuación de imagen de resonancia magnética de artritis psoriásica (PsAMRIS) para evaluar los cambios inflamatorios y destructivos en las manos de pacientes con APs. Este índice es el sistema de evaluación más validado disponible, y tiene una buena fiabilidad intra e inter observador (68). Se ha establecido que el EMO es una lesión precursora de la erosión e influye decisivamente en el daño estructural posterior, teniendo grandes implicaciones pronósticas (69).

El ultrasonido es una herramienta sensible, específica y confiable para evaluar cambios estructurales e inflamatorios de APs como sinovitis y entesitis. Adicionalmente es de utilidad para diferenciar la APs y la AR estableciendo la presencia de inflamación peritendinosa del compartimento extensor que es más característica de la APs (70). En cuanto a los cambios radiológicos referentes a la APs axial y la EA, en algunos casos pueden ser indistinguibles, aunque en la APs los sindesmofitos tienden a ser más voluminosos, asimétricos y gruesos (69,70). En algunos casos, el compromiso temprano de la columna cervical, incluida la fusión de

las articulaciones facetarias, puede ocurrir en ausencia de sacroileítis o lesiones en otras partes de la columna vertebral (71).

Diagnóstico

Los criterios más utilizados para clasificar a los pacientes con APs son los propuestos en el 2006 basados en el estudio de clasificación internacional de artritis psoriásica (CASPAR), siendo de gran utilidad en estudios clínicos y para su aplicación diagnóstica logrando una sensibilidad cercana al 100 % y una especificidad del 99 % (72-74). Se han desarrollado herramientas de detección para ayudar al diagnóstico de APs. Los más utilizados son el Toronto PsA Screen (ToPAS), la Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) y el Psoriasis Arthritis Screening and Evaluation Questionnaire (PASE). A pesar de que estas herramientas de detección han demostrado una buena sensibilidad y especificidad durante su desarrollo, ha sido difícil su reproducibilidad en el mundo real (75,76).

Tratamiento

Aunque las guías *Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) utilizan un enfoque basado en los dominios de la enfermedad, la mayoría de los pacientes tienen compromiso en varios dominios lo que hace que el enfoque terapéutico sea dinámico. En los pacientes que presentan artritis leve, compromiso axial, entesitis y dactilitis se considera el inicio de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) a dosis antiinflamatoria máxima como primera línea de tratamiento (por ejemplo; naproxeno 500 mg vía oral cada 12 horas, ibuprofeno 800 mg vía oral cada 8 horas), aunque no existen estudios comparativos para establecer si hay alguna diferencia entre ellos (77). En pacientes con mono u oligoartritis, se puede considerar la administración de glucocorticoides intraarticulares, aunque se debe evitar su aplicación en zonas donde se presentan placas de psoriasis activas (78).

La elección de un modificador de la enfermedad convencional o biológico dependerá de la severidad de la enfermedad, la presencia

de erosiones al momento del diagnóstico, la discapacidad funcional que se ha establecido por el curso de la enfermedad y las comorbilidades asociadas (79). Dentro de los modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (FARMEsc) de primera línea se considera el metotrexate (MTX) a una dosis inicial de 15mg vía oral semanal con titulación ascendente hasta 25 mg semanal (preferiblemente con la transición a la vía subcutánea). El estudio aleatorizado más grande realizado con MTX fue el MIPA que no logró demostrar que fuera superior al placebo, sin embargo, la dosis máxima empleada en el estudio fue sólo de 15 mg semanales y los pacientes incluidos tenían una baja carga de compromiso articular y altas tasas de abandono, contribuyendo a reducir la fuerza del estudio (80). A pesar de esto las observaciones en la práctica clínica junto con la opinión de expertos de las guías *European League Against Rheumatism* (EULAR) y GRAPPA siguen considerando al MTX como FARMEsc de primera elección, aunque se debe tener precaución en pacientes obesos y/o diabetes mellitus tipo 2, dado el mayor riesgo de fibrosis hepática y está contraindicado en pacientes con hígado graso (81). Leflunomide (20 mg al día por vía oral) se puede utilizar como FARMEsc alternativo cuando hay inflamación articular persistente a pesar de 3 meses de terapia con MTX o en los pacientes que sean intolerantes a este mientras presenten una baja carga de psoriasis (82). Anteriormente se consideraba evitar el uso de glucocorticoides en pacientes con APs dado que se asociaban a un mayor riesgo de eritrodermia o psoriasis pustulosa y podrían interferir con la acción de otros medicamentos (83). En la actualidad este concepto ha cambiado dado que la ocurrencia de los brotes asociados a la administración de glucocorticoides sistémicos parece ser bajo, logran un rápido efecto antiinflamatorio y sirven de terapia puente mientras actúa el FARMEsc elegido. Se prefiere utilizar una dosis de prednisolona no mayor a 7,5 mg día teniendo la precaución de realizar un retiro gradual y utilizarlo por un tiempo corto (3 meses) dados sus efectos adversos a largo plazo (84).

De acuerdo con las recomendaciones EULAR y GRAPPA los anti-TNF son la primera opción después de los FARMEsc. Sin embargo,

GRAPPA incluye a los inhibidores de la IL-12/23 e IL-17 como opciones de primera línea después de los FARMEsc. Los cinco inhibidores de TNF originales (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) están disponibles para su uso en pacientes con APs en Estados Unidos, la Unión Europea y en muchos otros países con una eficacia similar. Sin embargo, en un estudio danés se demostró que golimumab tiene una tasa ligeramente mayor de supervivencia seguido de los inhibidores de IL-17 como secukinumab e ixekizumab. En este estudio tofacitinib e infliximab tuvieron la menor tasa de supervivencia con respecto a los otros fármacos incluidos en el análisis (85).

En la Figura 2 se presenta un diagrama con el orden jerárquico sugerido según los niveles de evidencia, y la Tabla 1 que describe las fortalezas y debilidades de cada medicamento aprobado para el tratamiento de la APs.

Dentro de los inhibidores de la IL-17 aprobados para la APs se encuentran secukinumab e ixekizumab. Dentro de los estudios más representativos de secukinumab se encuentra el EXCEED, que se realizó con una metodología de grupos paralelos, doble ciego, de fase 3b, con control activo, multicéntrico (168 centros en 26 países), donde se inscribieron pacientes menores de 18 años con APs activa. Dentro de los resultados del estudio secukinumab no alcanzó la significancia estadística de superioridad frente a adalimumab en la variable principal de respuesta ACR20 en la semana 52. Sin embargo, secukinumab se asoció con una tasa de retención del tratamiento más alta que adalimumab (86). De hecho, un estudio del mundo real sustenta datos de eficacia, retención y seguridad, en el registro español BIOBADASER para pacientes con APs y espondiloartritis axial (axSpA), tratados con secukinumab sin terapia biológica previa con un anti-TNF. En este estudio se analizaron 639 pacientes con las dos enfermedades en mención logrando mejoría en la actividad de la enfermedad para ambas después de 1 año de tratamiento, manteniéndola o incluso mejorándola después de 2 y 3 años, lo que indica que es eficaz tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes que no responden inicialmente a un anti-TNF. Las tasas de retención fueron mayores cuando se utilizó secukinumab como terapia

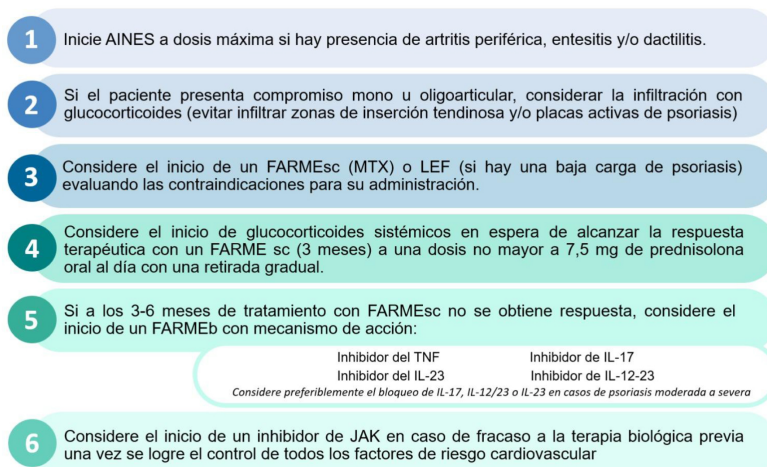


Figura 2. Orden de tratamiento sugerido según los niveles de evidencia.

Notas: AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FARMEB: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos; FARMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; JAK: janus quinasa, LEF: leflunomide, MTX: metotrexate.

biológica de primera línea, aunque también fueron adecuadas en la segunda y tercera línea de tratamiento (87).

Además, existe una baja incidencia informada de reactivación de tuberculosis entre pacientes con psoriasis y APs tratados con secukinumab y tuberculosis latente, incluso en pacientes que no han recibido quimioprofilaxis (88). También se ha probado en poblaciones con enfermedad más activa, en pacientes con índices de masa corporal más alto (mayor de 30 kg/m²) y con mayor prevalencia de dactilitis y entesitis, logrando resultados en respuestas ACR 20, 50, 70, PASI 90, 100 y MDA (minimal disease activity) junto con la mejoría en los índices de valoración para entesitis y dactilitis (89).

El estudio más representativo de ixekizumab es el SPIRIT-H2H cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de ixekizumab frente a adalimumab en pacientes sin tratamiento previo con FARMEsc, APs y enfermedad cutánea sin respuesta a un FARMEsc. Los resultados fueron que ixekizumab fue superior a adalimumab en el logro de la mejoría simultánea de la enfermedad articular y cutánea (ACR 50 y PASI 100) en pacientes con APs y respuestas inadecuadas a un FARMEsc con un buen perfil de seguridad (90). Un estudio evaluó el aclaramiento simultáneo de la piel y las uñas en pacientes con psoriasis

moderada-severa y APs en cinco estudios directos que compararon ixekizumab con otras terapias biológicas, logrando tasas más altas de aclaramiento completo simultáneo de la piel y las uñas comparado con etanercept, guselkumab, ustekinumab, y adalimumab, demostrando también su eficacia en varios dominios de la enfermedad (91).

Inhibidores de IL-23

La eficacia guselkumab, un nuevo inhibidor de la subunidad p19 de la interleucina 23, ha sido aprobado para el tratamiento de la APs demostrándose recientemente en dos estudios fase 3 (DISCOVER-1 y -2) y en pacientes con respuesta inadecuada a un anti-TNF (COSMOS). Los dos primeros estudios lograron el objetivo primario de ACR20 en la semana 24 en todos los pacientes por grupo de tratamiento (guselkumab subcutáneo 100 mg cada 4 semanas; guselkumab subcutáneo 100 mg en las semanas 0, 4, luego cada 8 semanas) en pacientes sin tratamiento biológico y con uso previo de uno o dos anti-TNF, demostrando también un perfil de seguridad favorable (92,93).

En el estudio COSMOS una mayor proporción de pacientes que recibieron guselkumab (44,4 %) frente al placebo (19,8 %) lograron una mayor

CONCEPTOS ACTUALES DE LA ARTRITIS PSORIÁSICA

Tabla 1. Fortalezas y debilidades de cada medicamento aprobado para el tratamiento de la artritis psoriásica

Medicamento	Fortalezas	Debilidades	Contraindicaciones	Referencia
Anti-TNF	Beneficios bien documentados en estudios clínicos y metanálisis	Respuestas más bajas en el dominio de la piel	1. Infección activa 2. Tuberculosis latente no tratada 3. Enfermedad desmielinizante (p.ej., esclerosis múltiple, neuritis óptica) 4. Insuficiencia cardíaca NYHA III/IV 5. Malignidad	77
Secukinumab	Buena respuesta clínica en la mayoría de los dominios de la enfermedad	Evidencia controvertida sobre el beneficio en uveítis y precaución para su inicio en EII activa	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Precaución de inicio en pacientes con sífilis latente	86
Ixekizumab	Respuestas ungueales y en piel de forma simultánea	Ausencia de evidencia basada en estudios clínicos con respecto a la mejoría de APs axial y su posología dificulta la adherencia al tratamiento	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Puede causar enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerativa, incluidas las exacerbaciones	90
Guselkumab	Consigue las respuestas más tempranas en el dominio de la psoriasis	Experiencia limitada en estudios del mundo real	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave	93
Risankizumab	Experiencia previa para el tratamiento de psoriasis y conduce a una remisión más prolongada después de su retiro	Experiencia limitada en estudios del mundo real en APs	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave	96
Ustekinumab	Tiene el perfil de seguridad más amplio para su uso en EII	Es necesario ajustar la dosis en pacientes con psoriasis de moderada a grave que pesen más de 100 kg	1. Infección activa 2. Reacción de hipersensibilidad grave 3. Malignidad 4. Terapia inmunosupresora prolongada	99
Tofacitinib	Estudio en curso para el tratamiento de APs axial (NCT04062695)	Se deben controlar los factores de riesgo cardiovascular antes de su inicio	1. Hipersensibilidad 2. Insuficiencia hepática severa 3. Embarazo 4. Lactancia materna	100
Upadatecinib	Ha mostrado superioridad sobre un anti-TNF a diferencia de otros tratamientos	Se debe tener precaución en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y su inicio se relaciona con tasas más altas de neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma)	1. Infección activa 2. Reactivación de infecciones virales (herpes zoster) 3. Mayor tasa de eventos adversos cardiovasculares y trombosis	102

respuesta ACR20 en la semana 24 y 58 % a la semana 48. También se alcanzaron respuestas para cada objetivo secundario (cambio en HAQ-DI, ACR50, cambio en SF-36 PCS y PASI100) (94). Rizankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado tipo inmunoglobulina G1 selectivo dirigido contra la IL-23, el cual ha logrado respuestas ACR 20 con una diferencia porcentual del 20 % al 25 % frente al placebo, en pacientes con falla a un FARMEsc y modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb). También logró resultados favorables para criterios de valoración secundarios como psoriasis, psoriasis ungueal, MDA, resolución de entesitis y dactilitis (95,96). Tildrakizumab es otro inhibidor de IL-23p-19 aprobado para el tratamiento de la psoriasis grave y en evaluación para el tratamiento de la APs. En un estudio de fase 2b, los pacientes que recibieron tildrakizumab frente al placebo lograron tasas más altas de respuestas ACR 20, ACR50, DAS28-PCR <3.2, MDA y PASI 75/90/100 con respecto a los valores iniciales en la semana 24 hasta la semana 52. No se observó mejoría en dactilitis y entesitis; los resultados fueron mixtos para otros resultados (97).

Inhibidores de la IL-12/23

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido a la subunidad p40 compartida de IL-12 e IL-23, que interfiere con la unión del receptor a las células inmunitarias. Está disponible para el tratamiento de psoriasis como de APs y se administra por inyección subcutánea (45 mg inicialmente y luego a las cuatro semanas, para continuar posteriormente con la dosis de mantenimiento cada 12 semanas), aunque se usan dosis más altas en pacientes con psoriasis moderada a severa que pesan más de 100 kg. La eficacia y seguridad de ustekinumab para APs se ha demostrado en varios estudios aleatorizados (PSUMMIT 1 y 2), que incluyeron pacientes que tenían APs activa a pesar de haber recibido AINES, un FARMEsc o un anti-TNF, logrando el resultado primario de mejor respuesta ACR 20 frente al placebo en ambos estudios (PSUMMIT 1: 50 y 42 frente a 23 % del placebo; PSUMMIT 2: 44 frente al 20 %) en la semana 24 y manteniéndola hasta la semana 52. También se lograron respuestas en HAQ-DI y mejorías

estadísticamente significativas referentes a la psoriasis, dactilitis y entesitis (98,99).

Inhibidores JAK

El Tofacitinib, un inhibidor oral de la janus quinasa (JAK), ha demostrado eficacia en el tratamiento de la APs en varios estudios aleatorizados, incluidos pacientes con una respuesta inadecuada a un FARMEsc y a un anti-TNF. Tofacitinib inhibe las vías de citocinas importantes en la APs y la psoriasis a través de sus efectos sobre JAK3 y JAK1. Los principales estudios publicados son el OPAL y el OPAL Beyond observando mejorías de más del 20 % con respecto al placebo en respuestas ACR 20 desde la segunda semana de tratamiento junto con mejoría en la función física a los 3 meses. Los efectos adversos con tofacitinib fueron similares a los observados en otros estudios en pacientes con AR y psoriasis (100,101). También se ha evaluado la eficacia y seguridad de upadacitinib, un inhibidor selectivo de JAK1, en el tratamiento de la APs frente a placebo en los estudios SELECT-PsA 1 y 2. El SELECT-PsA 1 también demostró que upadacitinib no era inferior a adalimumab en el tratamiento de la APs.

El criterio principal de valoración fue una respuesta ACR 20 en la semana 12, alcanzando el 70,6 % con 15 mg de upadacitinib, 78,5 % con 30 mg, 36,2 % con placebo y 65 % con adalimumab. Los resultados también fueron mejores para ambas dosis de upadacitinib frente al placebo en otros aspectos de la APs, incluidas las medidas objetivas de actividad de la psoriasis, el logro de MDA, la resolución de la entesitis, la función física, la fatiga, la calidad de vida, los síntomas de la psoriasis y la inhibición de la progresión radiográfica. Los eventos adversos más comunes en pacientes tratados con upadacitinib fueron infecciones, neoplasias malignas y eventos tromboembólicos. La dosis de 30mg fue superior mientras que la dosis de 15mg fue no inferior. Se produjeron alteraciones hepáticas en el 9,1 % de los pacientes que recibieron 15 mg y en el 12,3 % en el grupo de 30 mg, pero las transaminasas no superaron más de 3 veces el valor normal (102,103). Cabe resaltar que los inhibidores JAK no tienen impacto en el dominio de las uñas, pero logran mejorar los otros dominios de la enfermedad.

Enfermedad axial

Los estudios han demostrado que los inhibidores de la IL-17A son efectivos y seguros en el tratamiento de la espondiloartritis axial, y actualmente sólo hay 1 estudio controlado aleatorizado (MAXIMISE) que ha intentado abordar directamente a la población con APs axial. El estudio incluyó pacientes con APs axial, que se definieron según el juicio clínico del investigador y una puntuación de actividad de la enfermedad de espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) de > 4 , que tuvieron una respuesta inadecuada a los AINE, el 63,1 % y el 66,3 % recibieron secukinumab 300 mg y 150 mg, respectivamente, logrando respuestas ASAS20 en la semana 12 en comparación con el 31,3 % del placebo. Se establecieron reducciones con respecto a las puntuaciones en la resonancia magnética mediante el puntaje de Berlín evaluando el EMO para toda la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas siendo estadísticamente significativas en la semana 12. Tanto las respuestas ASAS 20 y del puntaje de Berlín se mantuvieron hasta la semana 52 (104). Sin embargo, dada la gran evidencia de los anti-TNF en la EA siguen siendo considerados como una alternativa de tratamiento en los casos de APs axial sin gran compromiso de piel (105).

Inhibidores de la fosfodiesterasa-4

El apremilast está indicado en pacientes con APs que presenten artritis inflamatoria no erosiva y múltiples comorbilidades asociadas, particularmente en los que no desean infusiones o inyecciones con FARMEs, aunque sólo una proporción tiene una adecuada respuesta al medicamento. Algunos pacientes requieren hasta cuatro meses de tratamiento para lograr una respuesta máxima del fármaco. La eficacia y seguridad del apremilast para el tratamiento de la APs se ha demostrado en varios estudios aleatorizados en los que se alcanzó la respuesta ACR20, en pacientes que recibieron 30 mg dos veces al día después de 16 semanas en cerca del 40 %. También parece tener beneficio en pacientes que presentan entesitis y dactilitis al inicio de la enfermedad (106-108).

CONCLUSIONES

La APs tiene un gran espectro de constelaciones clínicas que pueden presentarse de forma diferente y cambiar durante el seguimiento. Dado el mejor entendimiento de su fisiopatología y la participación de ciertas citocinas trascendentales en la inflamación como la IL-17, IL-22 e IL-23, se han logrado nuevos objetivos terapéuticos alcanzando un impacto en la mayoría de los dominios de la enfermedad. Adicionalmente los inhibidores de la producción de estas citocinas tienen mejores respuestas en el dominio de la piel y han ido reemplazando a los anti-TNF como primera línea de tratamiento posterior al fallo de un FARMEsc dado su mejor perfil de seguridad.

Los inhibidores de JAK también han logrado respuestas favorables en la mayoría de los dominios de la enfermedad, aunque se requieren más estudios en vida real para definir su seguridad. Es necesario definir criterios de clasificación propios del compromiso axial en la APs para esclarecer los objetivos de tratamiento, parece razonable hasta el momento utilizar el ASDAS-PCR para guiar el escalonamiento terapéutico. Una limitación de las guías actuales es la evaluación objetiva de cada uno de los dominios en cada valoración clínica, por lo que los índices de actividad como el DAPSA y MDA seguirán siendo de gran utilidad. Las comorbilidades tendrán de ahora en adelante una gran influencia en la elección del tratamiento por lo que siempre deberán ser tenidas en cuenta.

Conflicto de intereses: Los autores certifican que ninguno de los materiales del manuscrito (incluyendo tablas y figuras) ha sido publicado previamente, ni están incluidos en ningún otro documento.

Responsabilidades éticas: No se realizó ninguna investigación con animales o humanos. Se respeta el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. Los autores declaran que no aparecen datos de pacientes en este documento.

Financiación: Este artículo no ha recibido financiación específica del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

1. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and Management of Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2002;62(17):2447-2457.
2. Wright V MJ. Psoriatic arthritis. *Bull Rheum Dis*. 1971;21(5):627-632.
3. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC SR. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62(238):127-141.
4. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK MH. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol J Rheumatol*. 1986;13(3):586-592.
5. Shah K, Paris M, Mellars L, Changolkar A, Mease PJ. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2017;3(2):e000588.
6. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):465-479.
7. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):490-495.
8. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(1):59.
9. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, Snowball J, Green A, Smith C, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology*. 2017;56(12):2109-2113.
10. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1045-1050.
11. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research*. 2019;8:1665.
12. Gladman DD. Current concepts in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(4):361-366.
13. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM GS. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1247-1250.
14. Alinaghi F, Calov M, Kristensen E, Gladman DD. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(1):251-265.
15. Christophers E, Barker J, Griffiths C, Daudén E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(5):548-554.
16. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: Focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166.
17. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-239.
18. Feld J, Ye JY, Chandran V, Inman RD, Haroon N, Cook R, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis: The presence and progression of unilateral grade 2 sacroiliitis in a psoriatic arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(2):464-468.
19. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735.
20. Gladman DD. Axial disease in psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):455-460.
21. Poddubnyy D, Jadon DR, Van den Bosch F, Mease PJ, Gladman DD. Axial involvement in psoriatic arthritis: An update for rheumatologists. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(4):880-887.
22. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: A modern view of an old relationship. *Rheumatology*. 2016;55(2):221-229.
23. Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, Lindsay M, Korendowych E, Robinson G, et al. Axial Disease in Psoriatic Arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701-707.
24. Veale D, Yanni G, Rogers S, Barnes L, Bresnihan B, Fitzgerald O. Reduced synovial membrane macrophage numbers, elam-1 expression, and lining layer hyperplasia in psoriatic arthritis as compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1993;36(7):893-900.
25. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
26. Firuzi O, Spadaro A, Spadaro C, Riccieri V, Petrucci R, Marrosu G, et al. Protein oxidation markers in the serum and synovial fluid of psoriatic arthritis patients. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(3):210-215.

27. Zong M, Lu T, Fan S, Zhang H, Gong R, Sun L, et al. Glucose-6-phosphate isomerase promotes the proliferation and inhibits the apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):100.
28. Lande R, Giacomini E, Serafini B, Rosicarelli B, Sebastiani GD, Minisola G, et al. Characterization and Recruitment of Plasmacytoid Dendritic Cells in Synovial Fluid and Tissue of Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *J Immunol.* 2004;173(4):2815-2824.
29. Candia L, Marquez J, Hernandez C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: A pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol.* 2007;34(2):374-379.
30. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages: Friend or foe? *RMD Open.* 2017;3(2):e000527.
31. Soare A, Weber S, Maul L, Rauber S, Gheorghiu AM, Lubber M, et al. Cutting Edge: Homeostasis of Innate Lymphoid Cells Is Imbalanced in Psoriatic Arthritis. *J Immunol.* 2018;200(4):1249-1254.
32. Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, Lawson D, Karki S, Avvaru N, et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(12):2124-2132.
33. Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):1-11.
34. Ospelt C. Synovial fibroblasts in 2017. *RMD Open.* 2017;3(2):e000471.
35. Vandooren B, Cantaert T, Borg M Ter, Noordenbos T, Kuhlman R, Gerlag D, et al. Tumor necrosis factor α drives cadherin 11 expressions in rheumatoid inflammation. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3051-3062.
36. Seeling M, Hillenhoff U, David JP, Schett G, Tuckermann J, Lux A, et al. Inflammatory monocytes and Fc γ receptor IV on osteoclasts are critical for bone destruction during inflammatory arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(26):10729-10734.
37. Shaw AT, Gravallese EM. Mediators of inflammation and bone remodeling in rheumatic disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;49:2-10.
38. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide Association Analysis of Psoriatic Arthritis and Cutaneous Psoriasis Reveals Differences in Their Genetic Architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97(6):816-836.
39. Myers A, Kay LJ, Lynch SA, Walker DJ. Recurrence risk for psoriasis and psoriatic arthritis within sibships. *Rheumatology.* 2005;44(6):773-776.
40. Karason A, Love TJ, Gudbjornsson B. A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations--the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. *Rheumatology.* 2009;48(11):1424-1428.
41. Chandran V, Schentag CT, Brockbank JE, Pellett FJ, Shanmugarajah S, Toloza SMA, et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):664-667.
42. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1134-1144.
43. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, Bowes J, Giardina E, Korendowych E, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. *Nat Genet.* 2010;42(11):996-999.
44. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun.* 2015;6(1):6046.
45. Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101494.
46. Goupille P, Soutif D VJ. Psoriatic arthritis precipitated by physical trauma. *J Rheumatol.* 1991;18(4):633.
47. Buskila D, Langevitz P, Gladman DD, Urowitz S, Smythe HA. Patients with rheumatoid arthritis are more tender than those with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(7):1115-1119.
48. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: State of the art review. *Clin Med (Northfield Il).* 2017;17(1):65-70.
49. Gladman DD, Ye JY, Chandran V, Lee K-A, Cook RJ. Oligoarticular vs Polyarticular Psoriatic Arthritis: A Longitudinal Study Showing Similar Characteristics. *J Rheumatol.* 2021;48(12):1824-1829.
50. Haddad A, Chandran V. Arthritis Mutilans. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(4):321.
51. Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, Korendowych E, Robinson G, Waldron N, et al. Psoriatic Arthritis Mutilans: Characteristics and Natural Radiographic History. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1169-1176.
52. M. H, R. W, J.T. G, E. H, O. F. Clinical and genetic associations of radiographic sacroiliitis and its different patterns in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(2):270-276.
53. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):915-923.

54. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1994;8(2):277-294.
55. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(11):1685-1691.
56. Brockbank JE. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):188-190.
57. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: Validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(1):123-129.
58. Lambert JR, Wright V. Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1976;35(4):354-356.
59. Paiva ES. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):67-70.
60. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1200-1205.
61. Sanchez-Bilbao L, Martinez-Lopez D, Palmou-Fontana N, Armesto S, González-Gay MA, Blanco R. AB0829 Inflammatory Bowel Disease in Psoriatic Arthritis. Study Of 306 Patients from A Single University Center. Prevalence, Clinical Features and Relationship to Biologic Therapy. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1):1719.2-1719.
62. Caso F, Tasso M, Chimenti MS, Navarini L, Perricone C, Girolimetto N, et al. Late-Onset and Elderly Psoriatic Arthritis: Clinical Aspects and Management. *Drugs Aging.* 2019;36(10):909-925.
63. Johnson SR. Autoantibodies in biological agent naive patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(5):770-772.
64. Siannis F. Clinical and radiological damage in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(4):478-481.
65. Offidani, Andreina Cellini, Gianluc A. Subclinical Joint Involvement in Psoriasis: Magnetic Resonance Imaging and X-ray Findings. *Acta Derm Venereol.* 1998;78(6):463-465.
66. Ghanem N, Uhl M, Pache G, Bley T, Walker UA, Langer M. MRI in psoriatic arthritis with hand and foot involvement. *Rheumatol Int.* 2007;27(4):387-393.
67. Narváez J, Narváez JA, de Albert M, Gómez-Vaquero C, Nolla JM. Can Magnetic Resonance Imaging of the Hand and Wrist Differentiate Between Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis in the Early Stages of the Disease? *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(3):234-245.
68. Bøyesen P, McQueen FM, Gandjbakhch F, Lillegraven S, Coates L, Wiell C, et al. The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) Is Reliable and Sensitive to Change: Results from an OMERACT Workshop. *J Rheumatol.* 2011;38(9):2034-2038.
69. Tan YM, Østergaard M, Doyle A, Dalbeth N, Lobo M, Reeves Q, et al. MRI bone oedema scores are higher in the arthritis mutilans form of psoriatic arthritis and correlate with high radiographic scores for joint damage. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R2.
70. Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, Di Geso L, Grassi W. Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: The value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1111-1114.
71. Helliwell PS. Axial disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2020;59(6):1193-1195.
72. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-2673.
73. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1560-1563.
74. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity and specificity of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis in a family medicine clinic setting. *J Rheumatol.* 2008;35(10):2069.
75. Irigorri N, Hazlewood G, Manns B, Danthurebandara V, Spackman E. Psoriatic arthritis screening: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2019;58(4):692-707.
76. Tom BDM, Chandran V, Farewell VT, Rosen CF, Gladman DD. Validation of the Toronto Psoriatic Arthritis Screen Version 2 (ToPAS 2). *J Rheumatol.* 2015;42(5):841-846.
77. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39573>
78. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee K-A, Rahman P, et al. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(7):1367-1373.
79. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):700-712.

80. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, Ibrahim F, Packham JC, McHugh NJ, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(8):1368-1377.
81. Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, Ros A-M, Lindholm J, Kinnman N, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(6):1111-1118.
82. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939-1950.
83. Kay L, Walker D. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict for psoriasis. *Rheumatology*. 1998;37(2):234-235.
84. Vincken NLA, Balak DMW, Knulst AC, Welsing PMJ, van Laar JM. Systemic glucocorticoid use and the occurrence of flares in psoriatic arthritis and psoriasis: A systematic review. *Rheumatology*. 2022. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/advance-article/doi/10.1093/rheumatology/keac129/6548158>
85. Egeberg A, Rosenø NAL, Aagaard D, Lørup EH, Nielsen M-L, Nymand L, et al. Drug survival of biologics and novel immunomodulators for rheumatoid arthritis, axial spondyloarthritis, psoriatic arthritis, and psoriasis - A nationwide cohort study from the DANBIO and DERMBIO registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;53:151979.
86. McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): A double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2020;395(10235):1496-1505.
87. Moreno-Ramos MJ, Sanchez-Piedra C, Martínez-González O, Rodríguez-Lozano C, Pérez-García C, Freire M, et al. Real-World Effectiveness and Treatment Retention of Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: A Descriptive Observational Analysis of the Spanish BIOBADASER Registry. *Rheumatol Ther*. 2022;9(4):1031-1047.
88. Megna M, Patruno C, Bongiorno MR, Gambardella A, Guarneri C, Foti C, et al. Lack of reactivation of tuberculosis in patients with psoriasis treated with secukinumab in a real-world setting of latent tuberculosis infection. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(5):2629-2633.
89. Nguyen T, Churchill M, Levin R, Valenzuela G, Merola JF, Ogdie A, et al. Secukinumab in United States Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study. *J Rheumatol*. 2022;49(8):894-902.
90. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):123-131.
91. Elewski BE, Blauvelt A, Gallo G, Wolf E, McKean-Matthews M, Burge R, et al. Simultaneous Nail and Skin Clearance in Ixekizumab Head-to-Head Trials for Moderate-to-Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(4):911-920.
92. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke W-H, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125.
93. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136.
94. Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: Results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):359-369.
95. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225-231.
96. Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):351-358.
97. Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, et al. Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIB study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1147-1157.
98. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-789.

99. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, m. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-999.
100. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-1536.
101. Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1537-1550.
102. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1227-1239.
103. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):312-320.
104. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Mera-Varela A, D'Angelo S, et al. Secukinumab in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations: Results from the double-blind, randomised, phase 3 MAXIMISE trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(5):582-590.
105. Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. TNF-alpha inhibitors for the six treatment targets of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(12):1303-1312.
106. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.
107. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: A phase III, randomised, controlled trial (PALACE3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1065-1073.
108. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42(3):479-488.

El ejercicio profesional de la medicina y las redes sociales: consideraciones bioéticas

The professional practice of medicine and social networks: bioethical considerations

José Ramón Urdaneta¹, Nasser Baabel Zambrano²

RESUMEN

El desarrollo de las redes sociales ha impactado en diferentes aspectos de la vida de las personas incluyendo la salud. Día tras día surgen nuevas redes sociales con las cuales interactúan millones de personas alrededor del mundo, incluyendo los médicos y otros profesionales sanitarios. Sin embargo, poco se sabe de las dificultades y retos que implican su utilización en el campo de la salud y las implicancias bioéticas que conllevan su uso en el ejercicio profesional de la medicina. Por ello, se presenta una revisión narrativa de este tema, a fin de aquilatar sobre las consideraciones bioéticas inherentes a la interacción de los médicos en las distintas redes sociales disponibles en la actualidad.

Palabras clave: *Bioética, ejercicio profesional, medicina*

SUMMARY

The development of social media has impacted several aspects of people's lives, including health. Day after day, new social media emerge with which millions of people around the world interact, including physicians and other health professionals. However, little is known about the difficulties and challenges involved in its use in the health field and the bioethical implications of its use in the professional practice of medicine. For this reason, a narrative review of this topic is presented, to elucidate the bioethical considerations inherent to the interaction of physicians in the different social media currently available.

Keywords: *Bioethics, professional practice, medicine.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.20>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-1522>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-988X>²

¹Universidad Austral De Chile. Instituto de Anatomía, Histología y Patología. E-mail: doctorjrurum@hotmail.com

²Universidad Del Zulia. Facultad De Medicina. Dpto de Obstetricia y Ginecología. Miembro del Comité Académico del Doctorado en Ciencias Médicas. E-mail: nasserbaabel@gmail.com

Recibido: 21 de julio 2023
Aceptado: 14 de agosto 2023

¹Académico del Instituto de Anatomía, Histología y Patología. Universidad Austral de Chile.

²Profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Miembro del Comité Académico del Doctorado en Ciencias Médicas de la Universidad del Zulia.

Autor de correspondencia: Dr. José Ramón Urdaneta
E-mail: jose.urdaneta@uach.cl doctorjrurum@hotmail.com
Edificio Anatomía. Instituto de Anatomía Histología y Patología. Universidad Austral de Chile. Campus Isla Teja. Valdivia. Región de Los Ríos

INTRODUCCIÓN

La creación de contenidos en aplicaciones basadas en la web, como redes sociales, sitios para compartir medios o plataformas de blogs, drásticamente han aumentado su popularidad durante los últimos años; situación de la que no se han escapado los profesionales sanitarios. Las redes sociales, en principio, comenzaron como un método de compartir información y experiencias con amigos, familiares y otros, para posteriormente, evolucionar y convertirse en un medio de intercambio de información y temas completamente diversos, trayendo una nueva dimensión al cuidado de la salud, al ofrecer una plataforma utilizada por el público, pacientes y profesionales de la salud para comunicarse sobre asuntos de salud (1).

No obstante, se necesita más información para comprender las mejores prácticas para optimizar el potencial de las redes sociales en materia de comunicación en salud, dado que cada vez más son los profesionales de la medicina que se suman a ellas; es por ello que se propuso realizar una revisión narrativa a fin de esclarecer las principales implicaciones bioéticas que surgen a partir de la interacción del médico en redes sociales.

Redes sociales

El término redes sociales se remonta a 1929 cuando Frigyes Karinthy escribió un relato corto titulado *Chains* (cadenas), que dio origen a la famosa teoría de los seis grados de separación (2). Posteriormente, se crea la WEB 1.0 cuya característica era solo informativa, estática y producía problemas como cambio de lugar a la Web 2.0 enfocada principalmente en la interacción a partir de foros, blogs, wikis y las redes sociales (3). Su aplicación en el ámbito sanitario ha generado el término de e-salud (4).

Las redes sociales son definidas como sitios web y aplicaciones que permiten a los usuarios crear y compartir contenido o participar en redes sociales (5). Estas han marcado el ritmo de la sociedad contemporánea, modificando las prácticas sociales, su avance y filosofías, desde las estructuras más altas del poder hasta la

vida privada de los individuos; en la actualidad existen miles de redes sociales para todos los usos, actividades o estilos de vida, sin embargo, no todas han tenido la misma aceptación y permanencia (2). Las redes sociales que reportan un más alto número de usuarios son aquellas que contienen en mayor proporción elementos visuales - fotografías, infografías, ilustraciones, mapas, gifs, entre otros (6).

En las redes sociales, los «influencers» (personas que destacan en una red social u otro canal de comunicación) son creadores de contenidos susceptibles de tener gran difusión, gracias a la credibilidad e influencia que ejercen, y que puede ser cuantificado a través del número de seguidores (*followers*) y su aceptación (*likes*); dichos contenidos impactan considerablemente en la opinión de la población, aunque en muchos casos subyazca un objetivo comercial encubierto que se revierte en cuantiosas ganancias económicas para los creadores y sus patrocinadores (7). En Venezuela el 72 % de la población tiene acceso a Internet desde cualquier tipo de dispositivo, es decir, más de 14 millones de personas, estimándose que el 53 % de estas sean usuarios activos de redes sociales, con un crecimiento de más del 10 % para el año 2022; siendo las redes sociales con mayor participación en cuanto al tráfico web Facebook (35,41 %), Twitter (35,26 %), Pinterest (19,08 %), YouTube (6,44 %) e Instagram (2,91 %) (8).

Aunque el uso de estas tecnologías ha sido un gran beneficio en estos tiempos de globalización, dado que permite una comunicación rápida entre las personas de todo el universo, no deja de ser motivo de consecuencias físicas, emocionales y sociales, puesto que hace que el individuo socialice virtualmente, pero se aisle de todo contacto personal (9). Dado a que el uso de las redes sociales como Instagram, Facebook, Twitter y YouTube es un hábito relativamente reciente, todavía se está tratando de comprender los efectos de esta nueva forma de interacción social en diferentes poblaciones (10).

Redes sociales y salud

Es innegable que el papel de las redes sociales en el sector de la salud está creciendo considerablemente, el entorno digital y el sector

salud avanzan cada vez más unidos, uno de cada cuatro pacientes utiliza las redes sociales para conocer la experiencia de otros pacientes con su misma enfermedad (11). Asimismo, las redes sociales ofrecen herramientas como chats, video conferencia en tiempo real o diferido, blogs, canales de video, pero es posible que bajo estas tecnologías de información no se estén considerando aspectos como el compromiso ético y moral en el ejercicio profesional (3); además de que permiten la colaboración entre la academia y diversos sectores sociales, aparte de con las personas enfermas, tal como serían con organizaciones gubernamentales y no gubernamentales (12).

Las cifras exactas de médicos que utilizan redes sociales varían, pero la mayoría de los estudios indican que su uso supera el 80 %, pudiéndose desglosar en tres categorías principales: creación de contenido (1 %), curación y comentaristas de contenido (9 %) y consumidor pasivo de contenido (90 %) (13). De acuerdo con la Asociación Médica Americana (AMA) (14) participar en redes sociales y similares pueden apoyar la expresión personal de los médicos, permitirles a los médicos individualmente tener una presencia profesional en línea, fomentar el compañerismo y la camaradería dentro de la profesión, proporcionar oportunidades para difundir ampliamente los mensajes de salud pública y otras comunicaciones de salud; en este sentido, muchos profesionales sanitarios han detectado la necesidad de generar conocimiento para la salud fidedigno y compartirlo con la población, aprovechando la capacidad de difusión masiva que tienen las redes sociales (15).

Sin embargo, las redes sociales, los blogs y otras formas de comunicación en línea también crean nuevos desafíos para la relación médico-paciente (14); estudios reportan que a muchos médicos les preocupa que el uso de las redes sociales pudiera plantear problemas éticos, de responsabilidad médica, de reputación o causar desinformación, lo cual limitaba el compromiso de los médicos con las redes sociales (16). Asimismo, se ha identificado como barrera para la participación de los médicos en las redes sociales la falta de modelos y/o directrices sobre cómo deben comportarse en línea en su papel como médicos (17); por tanto, el médico debe manejar con mucha precaución sus redes sociales dado

a que estas tienen una serie de implicaciones de carácter medicolegal que deben ser valoradas desde la perspectiva de la bioética.

La práctica médica combinada con las redes sociales y el consumo puede resultar en una situación compleja, por lo que la unión equivocada puede conducir a un final no deseado, dada la posibilidad de que el médico sea responsable de la obligación de resultado, cuando en realidad su obligación es de medio; este escenario ocurre, en teoría, cuando el médico emite un mensaje publicitario para hacer creer el alcance de un resultado cierto y determinado (18).

La pandemia de la COVID-19 ha supuesto un revulsivo adicional para el crecimiento de las redes sociales, las cuales crecieron exponencialmente como fuentes de información y ocio, generando más presión a las empresas para incorporarlas a sus negocios (19). El sector salud no escapó a esta nueva realidad, convirtiéndose las redes sociales en plataformas para el intercambio de información relacionada con la salud y herramientas para que los médicos puedan promocionar sus servicios profesionales y posicionar en el mercado su marca personal.

Regulación de las redes sociales

La regulación de las redes sociales es un tema complejo y en constante evolución debido a su impacto significativo en la sociedad, la privacidad, la libertad de expresión y otros aspectos importantes; la misma puede variar según el país y puede ser influenciada por diferentes factores políticos, culturales y sociales. Estas recopilan y almacenan grandes cantidades de datos personales de los usuarios, por lo que la regulación en este ámbito se enfoca en garantizar que se protejan adecuadamente la privacidad de los usuarios y se cumplan con las leyes de protección de datos; tal como establece el Reglamento General de Protección de Datos en la Unión Europea, vigente desde mayo de 2018 (20).

Alemania, pionera en la regulación de Redes Sociales, lo hace con el objetivo de frenar los discursos de odio, ideología pronazi y contenido ilegal a través de la Ley NetzDG, vigente desde enero de 2018, la cual obliga a las redes sociales eliminar rápidamente el discurso ilegal, con un

enfoque específico en el discurso de odio y los delitos de odio, de lo contrario deberían abonar multas de miles de euros (21). Por su parte, en Francia el parlamento aprobó la Ley Avia en mayo de 2020, la cual obligaba a estas plataformas a eliminar contenido manifiestamente ilegal en el plazo de 24 horas bajo pena de responsabilidad; sin embargo, antes de ser promulgada el Consejo la declaró inconstitucional (22).

En Venezuela existe el postulado constitucional del derecho a la libertad de expresión, a la búsqueda de la información y a transmitir esa información (23). Aunque no se puede directamente regular las redes sociales, sí existe una legislación para sancionar lo que en ellas se hace; marco jurídico que lo brindan tanto la ley de Responsabilidad Social en Radio, Televisión y Medios Electrónicos (24) como la ley contra el Odio, por la Convivencia Pacífica y la Tolerancia (25).

La Ley de Responsabilidad Social en Radio, Televisión y Medios Electrónicos, vigente desde diciembre de 2004 (24), tiene un contenido muy escaso con relación a las redes sociales, salvo en su artículo 27 que detalla las distintas prohibiciones de difusión de mensajes en cualquier tipo de medio de comunicación; pero los mismos resultan inespecíficos y caen en constante interpretación jurídica. Sin embargo, en su Artículo 4º numeral 3 expresa: “Garantizar el efectivo ejercicio y respeto de los derechos que conciernen a la protección del honor, vida privada, intimidad, propia imagen, confidencialidad, reputación y al acceso a una información oportuna, veraz e imparcial, sin censura”; aspecto a considerar al momento de subir contenido publicitario en redes sociales.

Por su parte, la ley “Contra el odio y por la convivencia pacífica” de Venezuela, estableció figuras ambiguas para obligar a las plataformas a dar de baja sitios y contenidos que inciten “al odio o la violencia”, y que establece penas de prisión para quienes “inciten a la violencia” en redes sociales, así como obligaciones y multas desproporcionadas para los intermediarios; de hecho, se han registrado varias detenciones, que derivaron en prisión de ciberactivistas en el marco de esta legislación (26). Por tanto, el

contenido a compartir en las redes sociales de los profesionales de la medicina debe ser analizado minuciosamente ya que podría acarrear una falta grave a esta ley.

Asimismo, deben considerarse aspectos de género antes de generar contenidos en redes sociales, pues en Venezuela existe la Ley Orgánica sobre el Derecho de las Mujeres a una Vida Libre de Violencia, la cual en su artículo 15 asoma el concepto de violencia mediática, entendida como “la exposición, a través de cualquier medio de difusión, de la mujer, niña o adolescente, que de manera directa o indirecta explote, discrimine, deshonre, humille o que atente contra su dignidad con fines económicos, sociales o de dominación” (27). Igualmente, la Ley Orgánica para la Protección de Niños, Niñas y Adolescentes en su artículo 65 prohíbe exponer o divulgar, a través de cualquier medio, la imagen de los niños, niñas y adolescentes contra su voluntad o la de sus representantes; además, de que prohíbe exponer o divulgar datos, imágenes o informaciones, a través de cualquier medio que puedan constituir injeherencias arbitrarias en su vida privada e intimidad familiar (28).

Recientemente, en el año 2022 la Comisión Permanente del Poder Popular y Comunicación de la Asamblea Nacional (AN) inició el debate dirigido a promover las propuestas para un proyecto de Ley de Redes Sociales, con la cual pretenden definir el objetivo de las redes sociales y digitales, teniendo en consideración la responsabilidad social de los prestadores de servicio y la participación de los comités de usuarios (29); lo cual ha causado gran alarma y la sensación de que se trate de un mecanismo de censura contrario al precepto constitucional de libertad de expresión y violatorio de los derechos humanos (30).

Como puede inferirse de todo este marco legal y normativo, resulta esencial encontrar un equilibrio entre proteger los derechos de los usuarios, la privacidad y la seguridad, al tiempo que se preserva la libertad de expresión y la innovación tecnológica. Las regulaciones pueden variar significativamente según el país y las políticas gubernamentales, lo que hace que el tema sea dinámico y en constante evolución.

Aspectos éticos de la interacción del Médico en Redes Sociales

La digitalización comporta que los teléfonos inteligentes, las redes sociales, los buscadores y los sistemas de control de la movilidad estén determinando nuestros movimientos y nuestras formas de pensar; estos tiempos oscuros en los que vive la humanidad hoy día se caracterizan por el hecho de que la luz del conocimiento moral queda parcialmente eclipsada, de forma sistemática, con la difusión de noticias falsas, manipulaciones políticas, propaganda, ideologías y demás concepciones del mundo, por poner solo algunos ejemplos (31). Los desafíos actuales que propone la tecnología, las redes sociales y el internet en un mundo que ha vivido la pandemia y la post-pandemia, conllevan al surgimiento de una ética digital, que debe orientar a los profesionales del internet y de la tecnología sobre qué tipo de información se gestiona y cuál es su veracidad, qué se puede publicar y qué información se debe cuestionar por su distorsión o falsedad, legitimando la información a través del valor de la comunicación; asimismo, desde una responsabilidad como valor ético en el mundo digital, se plantean algunos deberes digitales, como serían el deber de conexión, el deber de transparencia, el deber de ecuanimidad, el deber de participación, y el deber de protección (32).

Según Taberner (4), mientras que los médicos en sus consultas tienen muy claros los aspectos éticos que les exige la profesión, en este nuevo escenario de redes sociales, corren el peligro de ignorar, casi siempre de manera inconsciente, las normas básicas de comportamiento profesional, y no solo en lo relativo a la confidencialidad; aunque el médico es libre de utilizar las redes sociales de la manera que crea conveniente, si decide presentarse en ellas como médicos, es fundamental que mantenga el mismo rigor y la misma actitud ética que en su consulta. Si bien algunas organizaciones médicas de otras naciones han publicado lineamientos para el uso de las redes sociales, estas pautas a menudo carecen de orientación conductual específica o definiciones de profesionalismo médico (14,33-35).

Aunque estas pautas pueden ser útiles para los médicos en las redes sociales, especialmente en lo que respecta a la responsabilidad, pocas abordan las motivaciones de los médicos para

usar las redes sociales y sus beneficios percibidos y las barreras para el uso; por lo que se hace necesario que las asociaciones y organizaciones médicas desarrollen estándares para las mejores prácticas para los médicos en las redes sociales, las cuales deben beneficiarse de los aportes tanto de lo mismos médicos, organizaciones médicas como pacientes (17).

Ante este panorama, se prosigue a considerar algunos dilemas y cuestionamientos bioéticos resultantes de la interacción del profesional de la medicina en el mundo digital de las redes sociales.

a) Alfabetización en Salud

En el área de la salud, en general, existe una gran demanda de información que es satisfecha gracias al uso masivo de Internet como fuente de conocimiento, con cuestionamientos sobre el rol tradicional del paciente y emergiendo una agencia activa, responsable de obtener la mejor asistencia sanitaria posible y de controlar parte de sus procesos vitales (36). En Venezuela, la Ley Orgánica de Salud (37) establece en su artículo 58 que “el ejercicio de las ciencias de la salud estará a cargo de personas de reconocida moralidad”; por lo que toda información relacionada a temas de la salud debería ser suministrada por personas calificadas para ello.

La información errónea en salud, es muy difícil de controlar dado la diversidad y el volumen de las redes sociales que facilitan a los usuarios la autocuración de los contenidos que reciben y encontrar contenidos similares mediante algoritmos automatizados; por ello, es necesario elaborar legislación que obligue a las plataformas de redes sociales a eliminar la información errónea, o dar incentivos para que estas adopten en mayor medida prácticas que dificulten más a los usuarios encontrar y transmitir información errónea (38). En los últimos años se vive cada vez más un desorden informacional, que abarca desde la información errónea hasta la información creada deliberadamente con el objetivo de engañar y manipular a las audiencias; en tanto que el contexto tecnológico favorece su proliferación y algunas plataformas, como en el caso de WhatsApp, también permiten la circulación de información en tiempo real entre las redes de confianza (amigos, familiares),

con menos posibilidades de ser refutadas o desmentidas (39).

La información errónea en salud es un punto en el que los médicos deben ser sumamente cuidadosos a manejar sus redes sociales, en muchos casos sus contenidos son creados por personas ajenas a la medicina, quienes por desconocimiento pueden exponer información errónea que conlleve a la desinformación y repercutan sobre la salud de las personas; por tanto, se hace imperativo que la información sea siempre fundamentada, a través de fuentes reconocidas que muestren datos actualizados, y que puedan incluso ser consultadas por el usuario para incrementar sus conocimientos acerca de dichos temas, con la intención de atraer al consumidor de contenidos y al mismo tiempo proporcionarle información con cierto rigor científico y sin dejar de tomar en cuenta el binomio estética – ética en los infográficos publicados (6). Asimismo, es conveniente que el médico como creador del contenido que publica esté atento a actualizar sus publicaciones en sus redes sociales o eliminarlas, a medida que el conocimiento científico progresa y la evidencia clínica demuestra que lo que en su momento se creía correcto o hoy día resulta ser lo contrario; por lo que los términos “información verídica” e “información errónea” deben emplearse con precaución, porque las nociones actuales pueden demostrarse falsas en el futuro (40).

Curiosamente, aunque los llamados «influencers» no cuentan con el aval de un discurso fundamentado en la evidencia, que es lo esperado de los profesionales de la salud (8); estudios recientes señalan que los profesionales de la salud «influencers» presentan muchos menos seguidores que otros perfiles no profesionales, quizás porque los sanitarios no son formados específicamente para adquirir adecuadas competencias de comunicación, siendo preparados en sus programas educativos preferentemente para la actividad asistencial y en menor medida para la promoción de la salud (41).

Otro dilema que puede presentarse con el uso de las redes sociales con fines educativos y de alfabetización en salud está relacionado con el principio de justicia, pues es al estar la salud consagrada en la constitución venezolana como un derecho universal de todos los ciudadanos,

las actividades de promoción en salud deberían dirigirse a toda la población; por lo que la reducción de la brecha digital y el acceso al internet como un derecho son algunos de los desafíos que tiene la ética digital (42).

b) Relación médico-paciente:

Internet y las tecnologías de la información y comunicación han supuesto en los últimos 20 años un cambio radical en el ejercicio de la medicina y, sobre todo, en la relación médico-paciente (4). Al respecto, una encuesta nacional realizada en Estados Unidos de Norteamérica sobre la relación médico-paciente y redes sociales reveló que la mayoría de los encuestados no pensaban que fuese éticamente aceptable interactuar con los pacientes en las redes sociales para fines sociales o de atención al paciente (43).

La *Federation State of Medical Board* estadounidense, estableció que la interacción profesional debe ser coherentes en todas las formas de comunicación entre pacientes y médicos, ya sea en persona o en línea; por tanto, los encuentros entre ambos solo deben ocurrir dentro de los límites de una relación médico-paciente establecida, que implique derechos y obligaciones para ambas partes (44). Deben considerarse factores como el propósito previsto del intercambio y el contenido de la conversación; la inmediatez de los medios electrónicos y las expectativas, incluido el tiempo de respuesta; cómo se llevará a cabo la comunicación manteniendo la confidencialidad (por ejemplo, a través de sitios de redes sociales, microblogging o correo electrónico profesional en un servidor protegido); y cómo se manejarán las situaciones de emergencia o urgencia (33).

Por su parte, la AMA (14) recomienda a los médicos que si interactúan con pacientes en Internet deben mantener los límites apropiados de la relación médico-paciente de acuerdo con la guía de ética profesional tal como lo harían en cualquier otro contexto: por tanto, para mantener los límites profesionales apropiados, deben considerar la posibilidad de separar su contenido profesional en línea.

La relación médico-paciente debe basarse en la verdad y la confianza, por lo que el médico debe transmitir toda la información necesaria al paciente, aun con el riesgo de que

no tome el tratamiento ofertado; estando siempre preparados y dispuestos a exponer al paciente la verdad sobre el servicio deseado para permitirle ejercer su autonomía. A pesar de presentar resultados formidables en su anuncio publicitario profesional, el médico tiene aún la oportunidad de hablar con el paciente e informarle sobre los detalles de los resultados presentados en las publicaciones; permitiéndole que acepte o no, los riesgos del procedimiento de manera libre y autodeterminada, traducido en su consentimiento informado (45).

c) Resguardo de la Privacidad del paciente

La popularización de las redes sociales entre los profesionales sanitarios, quienes luego utilizan dichas herramientas para publicar información en Internet sobre sus rutinas profesionales, termina, en muchas situaciones, arriesgándose a que se infrinja la confidencialidad que deben a sus pacientes (46). De acuerdo con lo establecido en el artículo 9 de la Declaración Universal de Bioéticas y Derechos Humanos de la UNESCO (47) la privacidad de los individuos y la confiabilidad de la información deben ser respetados, por lo que todos los estados garantes de las Naciones Unidas, a través de su legislación y otros mecanismos legales, además de las entidades profesionales, con sus códigos de ética y resoluciones normativas, tienen la obligación de proteger a las personas que sean víctimas de la exposición y/o publicidad de imágenes que comprometan el derecho inalienable a la intimidad.

Al respecto, la AMA (14) considera que los médicos deben sopesar una serie de aspectos al mantener una presencia en línea, ante todo deben ser conscientes de las normas de privacidad y confidencialidad del paciente que tienen que ser mantenidas en todos los entornos, absteniéndose de publicar información identificable del paciente. Asimismo, al utilizar las redes sociales con fines educativos o para intercambiar información profesionalmente con otros médicos, tienen que respetarse las pautas éticas con respecto a la confidencialidad, la privacidad y el consentimiento informado.

Al momento de publicar en las redes sociales, el cuerpo del paciente o parte del mismo es preciso solicitar autorización en cuanto al uso de imágenes

de las partes del paciente, legalmente, se debe solicitar el consentimiento sin importar el riesgo de identificación del paciente por medio de las fotografías; el carácter simbólico de la unidad corpórea humana obliga a que se deba respetar todo lo que alude a esa unión de la persona corporal. En este sentido, si se considera ético compartir una imagen de un cuerpo o parte de este, siempre y cuando sea bajo consentimiento del paciente, sin que se le identifique y con respeto, mostrar la imagen tampoco debe afectar la calidad del procedimiento quirúrgico y el propósito debe ser exclusivamente pedagógico o para la concientización, habida cuenta de que no se dispone de otro medio para la enseñanza o aprendizaje del procedimiento o intervención; de manera tal que se respete la autonomía de la persona y el principio bioético de solidaridad (48).

Al respecto, el artículo 27 del Código de Deontología Médica (49) menciona como una falta a la moral médica el permitir la exhibición al público profano de actos médicos, quirúrgicos u obstétricos que hayan sido fotografiados o filmados; salvo en caso de que se considere conveniente con fines educativos y previa aprobación del Colegio Médico respectivo; por lo que la exhibición de actos médicos en fotografías o videos publicados en redes sociales sería una acción contraria a la moral del médico. Asimismo, tanto en los artículos 69 (numerales 5 y 6), 123 y 124 de este código como en el artículo 46 de la Ley del Ejercicio de la Medicina (50) se menciona el derecho que tienen los enfermos a que se les proteja su intimidad y la obligación del profesional de resguardar el secreto médico, por lo que la exhibición del paciente en redes sociales sin su consentimiento o la divulgación de su estado de salud es contraria a la ética profesional.

La publicación de imágenes del “antes y después” de procedimientos, imágenes de carácter claramente comercial, de acuerdo con el Código de Ética Médica de Brasil (51) se considera como una transgresión ética puesto que el mismo prohíbe las referencias a casos clínicos identificables, la exhibición de pacientes o su representación en cualquier tipo de publicación laica. Sin embargo, en un reciente estudio realizado en Dallas, USA reportó que la mayoría de los cirujanos plásticos estuvo de acuerdo en que era aceptable el uso en las redes sociales de fotografías de antes y después, video testimoniales y reseñas de pacientes; no

obstante, curiosamente, los cirujanos plásticos que no utilizaban las redes sociales eran más propensos a tener preocupaciones sobre la privacidad del paciente y sentir inaceptable este tipo de contenido (52).

Asimismo, el manual de publicidad del Consejo Federal de Medicina de Brasil (53) expresa que los médicos tienen prohibido exponer a sus pacientes a través de las redes sociales como medio de publicidad de técnicas, métodos o resultados de tratamientos; estando prohibido el uso de imágenes de pacientes fuera del contexto académico, incluso con su autorización. El hecho que una imagen se transmita de forma que la persona no pueda ser identificada, no significa que esta acción no pueda considerarse una afrenta a la privacidad; después de todo, la privacidad se refiere a un conjunto de información sobre alguien que el individuo puede decidir mantener bajo su control exclusivo, o divulgar, y puede decidir el alcance de esta divulgación ya quién, cuándo y bajo qué condiciones (54); así, la imposibilidad de identificar al individuo a partir de la exposición de alguna de sus partes no eximiría al profesional sanitario de solicitarles su autorización para para su posible uso.

Por otra parte, los datos de la historia médicas o de banco de datos médicos solo deben estar disponibles para profesionales de la medicina, dado a que los derechos de los pacientes contemplan un trato confidencial en relación con la información médica sobre su persona; por lo que la publicación en redes sociales de los mismos es contraria a lo establecido tanto en el Código de Deontología Médica como en la Ley del Ejercicio de la Medicina (49,50).

d) Imagen profesional y resguardo de la privacidad del Médico

Muchos de los médicos exponen información personal en la red que se va incorporando a su identidad digital, aunque no siempre sean plenamente conscientes de ello, además, de que la red va recibiendo información de la actividad profesional y personal de los médicos producida por ellos mismos o por un tercero, lo cual va construyendo su identidad digital; ésta se refiere a la suma de toda la información accesible desde Internet acerca de una persona, marca u organización, en cambio, que la reputación digital

es la percepción colectiva sobre una persona y que, al ser externa, no se encuentra bajo nuestro control (4).

Las expectativas sociales a menudo se extienden más allá de la práctica profesional, involucrando las actividades diarias del médico, por lo que el mal juicio, se refleja no solo en el médico como individuo sino también en su profesión (33). Diversos códigos de ética médica establecen que la conducta de los médicos tanto como profesionales como individuos deben merecer el respeto de la comunidad (55); otros señalan las expectativas explícitas de los comportamientos de los médicos, tanto dentro como fuera de la presencia de los pacientes (56).

Al respecto, Taberner (4), recomienda mantener una imagen virtual profesional y adecuada, evitando posibles actitudes insensibles o poco acordes con unas elementales normas de urbanidad. Sin embargo, en Venezuela puede verse como médicos especialistas suben contenidos como una forma de publicitar su actividad médica, es decir, su acto médico que es individual, moral, privado y confidencial, siendo éstos, imágenes que pueden rayar el límite entre lo pornográfico o lo censurable por la sociedad en general del ciudadano común (57).

Por otro lado, las redes sociales tienen el potencial de destruir la privacidad y difuminar el límite entre lo personal y lo profesional, al usarlas, los médicos deben emplear configuraciones de privacidad para salvaguardar su información personal y contenido en la medida de lo posible; teniendo en cuenta de que la configuración de privacidad no es absoluta y que una vez en Internet, el contenido probablemente esté allí de forma permanente (58). Por tanto, los médicos tendrán que monitorear rutinariamente su propia presencia en Internet para asegurarse de que la información personal y profesional se mantengan en el sitio correspondiente y, que en la medida de lo posible, el contenido publicado sobre ellos por otros, sea preciso y adecuado; asimismo, deben reconocer que las acciones en línea y el contenido publicado pueden afectar negativamente su reputación entre pacientes y colegas, pudiendo tener consecuencias para sus carreras médicas (particularmente para médicos en formación y estudiantes de medicina), y puede socavar la confianza pública en la profesión médica (14).

Los requerimientos de amistad o seguimiento en las redes sociales son vistas por muchos médicos como una fuente potencial de compromiso y una relación inapropiada, dado que aumenta las posibilidades de que su información personal se vea de manera inapropiada y la posibilidad de que se solicite asesoramiento médico en línea; aunado, de que se corre el riesgo para la seguridad del paciente que conlleva el contacto casual y la consejería en un entorno no clínico y más relajado como las redes sociales (58). La distancia profesional y la privacidad son apropiadas tanto para el médico como para el paciente, por lo que los médicos no deben ser “amigos” ni ponerse en contacto con los pacientes a través de las redes sociales personales; para ello, los médicos deben familiarizarse con la configuración de privacidad y los términos de los acuerdos de las plataformas de redes sociales a las que se suscriben, y deben mantener una configuración de privacidad estricta en las cuentas personales (33).

e) Honorarios profesionales

Muchas veces es posible encontrar en las redes sociales publicaciones que puedan ser concebidas como ofertas engañosas donde se ofrecen servicios profesionales promocionadas como “jornadas médicas” que puedan crear en el público la idea de que se ofrece un servicio gratuito o se puede apreciar como simplemente se exponen explícitamente los honorarios profesionales por costos de consultas médicas, procedimientos o intervenciones; acciones contrarias a lo dispuesto en el artículo 28 del Código de Deontología Médica (49) y estipuladas como una violación a la ética médica.

f) Responsabilidad médica

La responsabilidad del médico se entiende en términos de idoneidad, el cual determina la calidad de la atención, y el interés por el paciente, quien debe ser el objetivo central, es decir, razón de ser de la profesión médica (59). El Código de Deontología Médica venezolano (49) establece en su declaración de principios que el médico honesto tiene el comportamiento ético como un deber autoimpuesto debiéndose sentir orgulloso de no ceder a ciertas tentaciones, estableciendo que la responsabilidad médica es de carácter eminentemente personal.

g) Responsabilidad gremial

De acuerdo con Cho y col. (51), los estándares éticos para la participación en redes sociales pueden variar según la región geográfica, la demografía del paciente y el tipo de práctica. Es importante moderar la independencia y entusiasmo con el que ha venido desarrollándose individualmente la participación de los médicos en redes sociales, por lo que es imperante la responsabilidad que tienen las instituciones sanitarias y asociaciones médicas en brindar asesoramiento para la participación del médico en línea; lo cual podría incluir instituir la supervisión por pares del contenido publicado, demostrar credibilidad en línea en términos de licencia profesional, apoyo institucional de las asociaciones o federaciones médicas u otra certificación de precisión de la información, así como brindar más capacitación/tutoría para los médicos que eligen participar en las redes sociales (17).

Es fundamental, mantener el respeto en la interacción con otros compañeros en caso de discrepancias, evitándose las descalificaciones sobre otros profesionales sanitarios (4). Por ejemplo, en Inglaterra, las guías para el uso de las redes sociales por parte de los dentistas (60), establece que los odontólogos no deben promover ni participar en ninguna forma de ciberacoso, intimidación o uso de lenguaje ofensivo en línea; asimismo, si comparte dicho contenido publicado por otra persona, aún puede ser considerado responsable, aunque no lo haya creado.

Por otro lado, la AMA (14) recomienda que cuando los médicos vean contenido publicado por otros colegas que parezca poco profesional, tienen la responsabilidad de traer ese contenido a la atención del individuo, para que puedan eliminarlo y/o tomar otras acciones apropiadas; si el comportamiento viola significativamente las normas profesionales y el individuo no toma las medidas apropiadas para resolver la situación, el médico deberá informar el asunto a las autoridades correspondientes.

h) Responsabilidad social

La ética tiene que ver con la obligación de ser una adecuada persona, la cual pasa por la actuación del bien colectivo; el contexto actual requiere con urgencia que los profesionales de la medicina

practiquen la responsabilidad social y sean éticos y morales (59). En este sentido, las redes sociales a parte de ser un puente de comunicación pueden servir para denunciar los productos sanitarios con publicidad engañosa (61).

i) Telemedicina

De acuerdo con Taberner (4), la visibilidad que proporcionan las redes sociales suele conllevar que cualquier usuario pueda consultar por este medio, siendo importante destacar que no existe la obligación de atender este tipo de consultas, pero puede ser adecuado sugerir a esa persona que consulte con otro profesional sanitario; asimismo, se debe ser especialmente prudentes en el caso de consultas de otros profesionales, en especial cuando estas incluyan datos del paciente o imágenes.

Las redes sociales cuentan con herramientas como los video-chats que pudiesen ser utilizados para la práctica de la telemedicina a través de video llamadas. Sin embargo, en Venezuela existen vacíos legales en torno a la atención virtual en salud, específicamente a las consultas médicas a través de videollamadas, donde si bien los actores principales de la consulta virtual son el médico y el paciente, existen actores secundarios y una red de relaciones e implicaciones médico-legales que deben ser valorados desde la perspectiva de la bioética (62).

En cuanto a las intervenciones en salud mental, en países como Colombia, México y Argentina se han producido enmiendas en los estatutos de los códigos de ética profesional para que los psicólogos puedan atender a personas a través de redes sociales, en tanto que los países que no cuentan con reformas éticas sobre este tema podrían ampararse en los entes reguladores internacionales, para ejercer, brindar la atención y la seguridad necesaria a los usuarios (3).

j) Publicidad digital

El Internet y las redes sociales aglutinan a todos los potenciales “clientes”, sin embargo, específicamente en el sector salud, debería estar centrado básicamente en la mejora de la eficiencia de procesos y en la búsqueda de mecanismos para reforzar la visibilidad, notoriedad, y reputación. Aunque en el área médica se ha considerado que no era ético promover la “venta” de un servicio

médico, no debe olvidarse que, en realidad, la atención a la salud se desarrolla en un ámbito económico y de mercado; por tanto, las técnicas de *marketing* digital pretenden justamente dar a conocer el valor diferencial de cada servicio médico a sus pacientes potenciales, y en consecuencia, el prestigio y la profesionalidad de los médicos y personal sanitario que les atenderán (63).

Los anuncios de servicios médicos no están prohibidos ni son ilícitos, el problema radica en su contenido, que estará expuesto a la sociedad laica, que no tiene los conocimientos técnicos suficientes sobre medicina; por lo que la publicidad debe tener una información clara, objetiva, transparente y veraz, que será determinante para que el paciente acuda o no al profesional presentado. Los médicos pueden ser eventualmente responsabilizados por el uso abusivo de la publicidad con fines comerciales, en desacuerdo con la sobriedad exigida al profesional, por lo que podría surgir el dilema de si el profesional que induce la garantía de resultados con su publicidad podrá responder por el desenlace no alcanzado, aunque se haya utilizado de todos los recursos que la medicina ofrece; por tanto, el mensaje publicitario debe transmitirse con mucho cuidado, pues no dejará dudas en cuanto al carácter engañoso o abusivo del contenido publicado, surgiendo de ahí la potencial responsabilidad del médico (18).

En Venezuela, el Código de Deontología Médica limita la publicidad, cohibiendo abusos, engaños y la competencia desleal entre sus agremiados; así pues en el artículo 20 establece que es contrario a la moral médica cualquier publicidad encaminada a atraer la atención del público profano hacia la acción profesional, salvo aquellos avisos en la prensa autorizados por el respectivo Colegio de Médicos; mientras que en el artículo 27 dispone las reglas para la publicidad y oferta de sus servicios profesionales tanto en prensa como avisos y placas exteriores para consultorios y/o clínicas (49).

El médico tiene prohibido publicitar condiciones privilegiadas para tratamientos o procedimientos, además de métodos o técnicas que no estén científicamente reconocidos. El artículo 28 de este código señala algunas características de los anuncios que están expresamente reñidas

con las normas de ética. No obstante, al revisar en las redes sociales cualquier cuenta profesional de los médicos pueden observarse publicaciones que serían transgresoras de esta norma, como aquellas que informan sobre la asistencia a congresos médicos o sus viajes al exterior vinculados a funciones profesionales, que involucren directa o indirectamente propaganda al realzar ante el público su prestigio profesional; o aquellas donde se ofrezca o garantice la curación de enfermedades, o llamen la atención de procedimientos especiales, o simplemente publicaciones que resultan ambiguas o confusas para los pacientes. Igualmente, aquellos médicos que participen en campañas públicas de carácter preventivo o curativo y la utilicen en sus redes sociales, como medio de propaganda para incrementar su clientela privada, estarían inmersos en una violación al artículo 94 de este código (49).

Sin embargo, se observa como la norma deontológica deja un vacío en cuanto a la realidad actual y al desarrollo de las nuevas formas de comunicarse y mercadear presentes en la sociedad moderna; hoy día en Venezuela es casi inexistente la prensa escrita, lo cual si se quiere puede propiciar que el profesional de la medicina deba recurrir a las redes sociales como única alternativa accesible, con relativo bajo costo y al alcance de la mayoría de sus pacientes y potenciales pacientes.

La Asociación Americana de *Marketing* capítulo México, recomienda seguir una serie de normas de buenas prácticas del *marketing* médico para el aprovechamiento óptimo de las redes sociales, entre las que destacan: todas las publicaciones deben contar con la autorización del ente competente, incluir las referencias bibliográficas de toda la información que se utiliza, no mostrar los productos médicos, sus cajas o presentaciones, no hablar directamente del producto y mucho menos invitar a consumirlo, e incluir la leyenda obligatoria “consulta a un profesional de la salud”, para acercarse al paciente a un diagnóstico profesional (64).

k) Networking

En el argot del mercadeo en redes sociales, se ha introducido el término anglosajón de “networking”, el cual se traduce a trabajar en

red y se puede definir como un buen medio de vínculo para establecer relaciones, con el objetivo de crear una red de contactos que permita entablar relaciones especialmente de negocios, beneficiándose en lo laboral, empresarial y personal (65).

No obstante, el médico tiene por mandato del código deontológico prohibido utilizar o contratar personas (locutores, periodista o *influencer*, entre otros) con el fin de inducir o convencer a pacientes para que soliciten sus servicios (57). Aquellos médicos que exponen en sus redes sociales la alianza con otros profesionales sanitarios, laboratorios e inclusive farmacias, ofreciendo descuentos al realizarse los exámenes solicitados en determinado laboratorio clínico e inclusive ofrecen a la venta productos farmacéuticos, estarían cometiendo una infracción a la ética médica al violentar tanto los artículos 18, 20 y 102 (numerales 8 y 9) de la Ley del ejercicio de la Medicina como los artículos 31, 32, 120 y 122 del Código de Deontología Médica que prohíben este tipo de asociaciones y la venta de fármacos y/o productos terapéuticos, o simplemente recomienden determinadas farmacias y/o establecimientos comerciales (49,50).

Reflexiones finales

Las redes sociales se han convertido en una herramienta de acercamiento y comunicación entre las personas a nivel mundial; los profesionales de la medicina no escapan a esta realidad; es así como mediante la creación de cuentas y perfiles profesionales el médico tiene la posibilidad de relacionarse con personas de diferentes partes del global terraqueo, dado a que estas plataformas digitales permiten la interacción de una manera relativamente fácil y accesible con millones de usuarios en todo el mundo.

Es indudable que se está en un nuevo escenario, donde el Internet y las redes sociales han venido cambiando la forma como se deba la comunicación y la relación médico paciente. Se ha pasado de un paciente pasivo que escuchaba al médico a un paciente con participación protagónica en su proceso de salud enfermedad, que ha conllevado a tener hoy día una inversión de papeles y que sea el paciente ahora el que escucha al médico para corroborar la información a la cual tiene acceso

digitalmente; una nueva realidad en la que las redes sociales no solo facilitan la comunicación con los pacientes, sino que además que ayudan a mejorar la productividad del médico.

Sin embargo, ante la proliferación de las redes sociales, las cuales ofrecen múltiples herramientas que en su mayoría son gratuitas, el crecimiento acelerado de su uso por parte los profesionales de la medicina son indetenibles. Ahora bien, si bien se tiene que decidir participar en las redes sociales y a expresarse libremente en ellas, al interactuar en estos medios digitales, los médicos deben prestar especial atención a las publicaciones que deseen compartir, dado a que muchas de ellas pueden violentar los códigos éticos que rigen la profesión, al violentar aspectos como la relación médico – paciente, la privacidad y confidencialidad de la información de los pacientes, la publicidad desmedida o la competencia desleal ante sus pares.

Por otro lado, es fundamental señalar que se deben aplaudir y estimular las iniciativas bien intencionadas encaminadas a motivar e informar a la población en relación con determinadas condiciones de salud, siempre que sean debidamente publicada y verificada la información a comunicar, sin que llegue a atemorización o a la vanalización de los procesos de salud-enfermedad.

Aunque pareciese que las políticas sanitarias u orientaciones de las asociaciones y gremios médicos sobre las mejores prácticas para informar estándares para la conducta profesional de los médicos en el entorno digital se han quedado atrás; ante este panorama, dichas asociaciones y sus cuerpos colegiados, encargados de supervisar las diferentes acciones de las profesiones de la medicina, deben mantenerse alerta, monitorizar e investigar la conducta virtual de sus miembros afiliados, revisar y actualizar su códigos deontológicos, así como desarrollar actividades de formación continuas para la orientación y prevención de posibles transgresiones éticas.

Teniendo en cuenta que el uso de las redes sociales es un fenómeno reciente, también es importante que las escuelas de medicina incorporen discusiones sobre la publicación de imágenes de pacientes en Internet, manteniendo la disciplina de la bioética como asignatura transversal de su malla curricular, favoreciendo así

las discusiones interdisciplinarias transversales a lo largo de toda la formación de las nuevas generaciones de estudiantes, nativos tecnológicos para quienes la interacción en redes sociales es una parte habitual de sus modos de vida.

Finalmente, se puede concluir que el ejercicio profesional de la medicina en estos tiempos del mundo digital y las redes sociales plantean una serie de consideraciones bioéticas importantes. Los médicos deben recordar que su conducta en las redes sociales puede tener implicaciones éticas, profesionales y legales, por lo que es esencial mantener altos estándares éticos y seguir las pautas y regulaciones establecidas tanto por los gremios y/o instituciones médicas como por las leyes locales.

REFERENCIAS

1. De la Cruz I. Redes sociales como fuentes de información sobre salud. *Práctica Familiar Rural*. 2019;4(2).
2. Ollarves M, Hernández M, Pirela D. El cambio social que producen las redes en la educación venezolana *Quórum Académico*. 2018;15(1):119-131.
3. Vera BM, Castro J, Caicedo L. La intervención del psicólogo a través de las redes sociales: una perspectiva desde la ética. *Didasc@lia: Didáctica y Educación*. 2019;10 (2):133-146.
4. Taberner R. e-Dermatología: redes sociales y otros recursos web. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(2):98-106.
5. Social media. In: *Oxford Dictionary*. Oxford: Oxford University Press; 2014. Disponible: <https://www.oed.com/search/dictionary/?scope=Entries&q=social%20media>
6. Rivera PE. Infografías de salud publicadas por organizaciones y autoridades sanitarias en la red social Pinterest. *Revista de Investigación en Tecnologías de la Información: RITI*. 2019;7(13):92-100.
7. Rodríguez M, Huerta P, Valencia C, Montano E, Ortega Y. Innovación educativa con redes sociales aplicada a la asignatura de Salud Pública. *Educación Médica*. 2023;24:100798.
8. We are Social. *Global Digital 2022 Reports*. Disponible en: <https://wearesocial.com/es/blog/2022/01/digital-2022/>
9. Peña GM, Ley SV, Castro JJ, Madrid PP, Apodaca FJ, Aceves EC. Predominio de las TIC y adicción a las redes sociales en estudiantes universitarios del área de salud. *Rev Invest Tecnol Inform*. 2019;7(13):83-91.

10. Abjaude SAR, Pereira LB, Zanetti MOB, Pereira LRL. How do social media influence mental health? *SMAD, Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.* 2020;16(1):1-3.
11. Vivas J. El papel de las Redes Sociales en la salud. *Diario Farma.* Disponible en: <https://diariofarma.com/2019/06/12/el-papel-de-las-redes-sociales-en-la-salud>.
12. Mercado FJ, Huerta VA, Urias JE. Redes sociales virtuales y Salud. Una experiencia participativa sobre la enfermedad renal crónica. *Interface (Botucatu).* 2019;23: e180125.
13. Bhaskar S. Examining physician use of social media in 2017. *PM360.* Disponible en: <https://www.pm360online.com/examining-physician-use-of-social-media-in-2017/>
14. American Medical Association. Council on Ethical and Judicial Affairs. Professionalism in the use of social media. *CEJA Report 1-A-17.* Chicago, IL: American Medical Association; 2017. <https://www.ama-assn.org/sites/ama-assn.org/files/corp/media-browser/public/about-ama/councils/Council%20Reports/council-on-ethics-and-judicial-affairs/ceja-report-1-a17.pdf>.
15. García RMD, Prieto MSG. Uso de redes sociales en comunicación sanitaria. *Form Médica Contin en. Aten Primaria.* 2022;29(3):18-27.
16. Justinia T, Alyami A, Al-Qahtani S, Bashanfar M, El-Khatib M, Yahya A, et al. Social media and the orthopaedic surgeon: A mixed methods study. *Acta Inform Med.* 2019;27(1):23-28.
17. Campbell L, Evans Y, Pumper M, Moreno MA. Social media use by physicians: A qualitative study of the new frontier of medicine. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2016;16:91.
18. Romeiro DA, Mascarenhas I de L, Godinho AM. Descumprimento da ética médica em publicidade: impactos na responsabilidade civil. *Rev Bioét.* 2022;30(1):27-35.
19. Sicilia M, Palazón M, López I, López M. Marketing en redes sociales. *Alpha Editorial.* Madrid: España. 2021.
20. Ponchietti L, Muralha Antunes NF, Utrilla Fornals A, Talving P, Garcea A, Roldón Golet M, et al. Guía práctica para el uso de registros visuales en la era del Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea. *Cir Esp.* 2021;99(6):404-411.
21. Larrondo ME, Grandí NM. Inteligencia Artificial, algoritmos y libertad de expresión. *Universitas.* 2021;(34):177-194.
22. Schulz J. What's going on with France's online hate speech law? *Lawfare.* Disponible en: <https://www.lawfareblog.com/whats-going-frances-online-hate-speech-law>
23. Asamblea Nacional Constituyente. Constitución de la República Bolivariana de Venezuela. (1999). *Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela,* No. 5.908 (Extraordinario) del 19 de febrero de 2009. Ediciones de la Asamblea Nacional: Caracas, Venezuela. Disponible en: <http://www.minci.gob.ve/wp-content/uploads/2011/04/CONSTITUCION.pdf>.
24. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley de Responsabilidad Social en Radio Televisión y Medios Electrónicos. *Gaceta Oficial No 39.610 del 7 de febrero de 2011.* Disponible en: <http://www.conatel.gob.ve/files/leys06022014.pdf>
25. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley Constitucional contra el Odio, por la Convivencia Pacífica y la Tolerancia. *Gaceta Oficial No 41.274 del 8 de Noviembre de 2017.* Disponible en: <http://historico.tsj.gob.ve/gaceta/noviembre/8112017/8112017-5076.pdf#page=2>
26. Organización de los Estados Americanos. "Relatoría especial para la libertad de expresión manifiesta su grave preocupación por la aprobación de "la ley contra el odio" en Venezuela y sus efectos en la libertad de expresión y de prensa". Organización de los Estados Americanos. Comunicado de prensa R179/17. Disponible en: <http://www.oas.org/es/cidh/expresion/showarticle.asp?artID=1082&IID=2>.
27. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley Orgánica sobre el derecho de las mujeres a una vida libre de violencia. *Gaceta Oficial No 38.668 del 25 de noviembre de 2014.* Disponible en: <http://www.minmujer.gob.ve/?q=descargas%2Fleyes%2Fley-organica-sobre-el-derechos-de-las-mujeres-una-vida-libre-de-violencia>
28. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley orgánica para la protección de niños, niñas y adolescentes. *Gaceta Oficial No 5.859 (Extraordinaria) del 10 de diciembre de 2007.* Disponible en: https://www.oas.org/juridico/PDFs/mesicic4_ven_ley_org_prot_ninos_adolc.pdf
29. León Z. Comisión del Poder Popular inicia debate de propuestas de Ley de Redes Sociales. *Prensa AN.* Disponible en: <https://www.asambleanacional.gob.ve/noticias/comision-del-poder-popular-inicia-debate-de-propuestas-de-ley-de-redes-sociales>
30. Cañizalez A. AN discute proyecto de ley para regular las redes sociales: ¿Puede controlar lo que se publica? En este país. *Diario El estímulo.* Disponible en: <https://elestimulo.com/venezuela/2022-11-01/an-discute-proyecto-de-ley-para-regular-las-redes-sociales-puede-controlar-lo-que-se-publica/>
31. Gabriel M. Ética para tiempos oscuros. Valores universales para el siglo XXI. 3ª edición. Editorial Pasado y Presente. Barcelona: España. 2021;408.

32. Balladares J, Jaramillo C. Valores para una ética digital a partir de las generaciones digitales y el uso de las redes sociales una revisión de la literatura. 593 Digital Publisher CEIT. 2022;7(1):40-52.
33. Farnan JM, Snyder Sulmasy L, Worster BK, Chaudhry HJ, Rhyne JA, Arora VM. Online medical professionalism: Patient and public relationships: Policy statement from the American College of Physicians and the Federation of State Medical Boards. *Ann Intern Med.* 2013;158(8):620-627.
34. Pillow MT, Hopson L, Bond M, Cabrera D, Patterson L, Pearson D, et al. Social media guidelines and best practices: Recommendations from the Council of Residency Directors Social Media Task Force. *West J Emerg Med.* 2014;15(1):26-30.
35. Soyer AD. In: Committee APM: American Academy/ Association of Orthopaedic Surgeons, editor. *Social media in healthcare: A primer for orthopaedic surgeons.* 2012.
36. Sibrian ND. Ética del cuidado gestante: entre lógicas tradicionales y nuevas formas de organización en un contexto chileno. *Rev Reflexiones.* 2021;100(1):61-82.
37. Congreso de la República de Venezuela. República Federal de Venezuela. Ley Orgánica de Salud. Gaceta Oficial N° 36.579 del 11 de noviembre de 1998. Disponible en: https://siteal.iiep.unesco.org/sites/default/files/sit_accion_files/ve_0457.pdf
38. Chou WYS, Gaysynsky A, Capella J. Qué camino tomar: la información errónea sobre la salud en las redes sociales. *Rev Panam Salud Publica.* 2021;45:e58.
39. Wardle C, Derakhshan H. Information Disorder: Toward an interdisciplinary framework for research and policymaking. Strasbourg Cedex: Council of Europe; 2017 Disponible en: <https://edoc.coe.int/en/media/7495-information-disorder-toward-an-interdisciplinary-framework-for-research-and-policy-making.html>
40. Safarnejad L, Xu Q, Ge Y, Krishnan S, Bagavathi A, Chen S. Comparación de las estructuras de difusión de información errónea y verídica en las redes sociales durante una emergencia de salud públicas. *Rev Panam Salud Pública.* 2021;45:e61.
41. García Rivero A, Carbonell-Currало EG, Magán-Álvarez A, Barberá-González R. Marketing de influencia: educación sanitaria online. *Rev Comun Salud.* 2021;11:9-57.
42. Beever J, McDaniel R, Stanlick NA. *Understanding Digital Ethics: Cases and Contexts.* Routledge. 2019. <https://doi.org/10.4324/9781315282138>
43. Bosslet GT, Torke AM, Hickman SE, Terry CL, Helft PR. The patient-doctor relationship and online social networks: Results of a national survey. *J Gen Intern Med.* 2011;26(10):1168-1174.
44. Federation State of Medical Board. Model Guidelines for the Appropriate Use of Social Media and Social Networking in Medical Practice. 2012.
45. Maluf CAD, Maluf ACRFD. A responsabilidade civil na relação dos profissionais da área da saúde e paciente. In: Azevedo ÁV, Ligiera WR, coordenadores. *Direitos do paciente.* São Paulo: Saraiva; 2012:511-551.
46. Martorell LB, Nascimento WF do, Garrafa V. Redes sociais, privacidade, confidencialidade e ética: A exposição de imagens de pacientes no facebook. *Interface (Botucatu)* 2016;20(56):13-23.
47. Organización de Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. Declaración Universal de Bioéticas y Derechos Humanos de la UNESCO. 33a sesión de la Conferencia General de la UNESCO, del 19 de octubre de 2005 Paris: Unesco. 2006. Disponible: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa
48. Gómez-Álvarez JE, Gómez JE, Chávez NH. Bioética: imágenes de piezas quirúrgicas en redes sociales. Un comentario a partir de una encuesta informal. *Bioethics Update.* 2020;6(1):37-45.
49. Federación Médica Venezolana. Código de Deontología Médica. LXXXVI Reunión Extraordinaria de la Asamblea de la Federación Médica Venezolana, realizada en Caracas el 20 de Marzo de 1985. Disponible en: <https://docs.venezuela.justia.com/federales/codigos/codigo-de-deontologia-medica.pdf>
50. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley del Ejercicio de la Medicina. Gaceta Oficial N° 39.823 del 19 de diciembre de 2011. Disponible en: <https://alc.com.ve/wp-content/uploads/2013/10/Ley-del-Ejercicio-de-la-Medicina.pdf>
51. Conselho Federal de Medicina. Resolução n° 1931 de 24 de septiembre de 2009. Dispõe sobre o Código de ética médica. Diário Oficial da União. Brasília, 24 Set 2009. Disponible: <https://portal.cfm.org.br/etica-medica/codigo-2010/?lang=es>
52. Cho MJ, Li AY, Furnas HJ, Rohrich RJ. Current Trends in the Use of social media by Plastic Surgeons. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(1): 83e-91e.
53. Conselho Federal de Medicina. Resolução n° 1974 de 19 de agosto de 2011. Manual de publicidade médica. Diário Oficial da União. Brasília, 19 Ago 2011. Disponible: https://portal.cfm.org.br/publicidademedica/arquivos/cfm1974_11.pdf
54. Sacardo DP, Fortes PAC. Desafíos para a preservação da privacidade no contexto da saúde. *Bioética.* 2000;8(2):307-322.
55. Snyder L; for the American College of Physicians Ethics, Professionalism, and Human Rights Committee. American College of Physicians Ethics Manual. 6th edition. *Ann Intern Med.* 2012;156:73-104.

EL EJERCICIO PROFESIONAL DE LA MEDICINA Y LAS REDES SOCIALES

56. United Kingdom General Medicine Council. List of ethical guidance. 2012. Disponible en: www.gmc-uk.org/guidance/ethical_guidance.asp on 27 February 2012.
57. Araujo JC. Publicidad médica maliciosa y desleal en el ejercicio profesional de la medicina. Su problemática ética, moral y jurídica actual en Venezuela. *Gac Int Cienc Forense*. 2022;(45):29-53.
58. Marshal M, Niranjani V, Spain E, MacDonagh J, O'Doherty J, O'Connor R, et al. Doctors can't be doctors all of the time': A qualitative study of how general practitioners and medical students negotiate public-professional and private-personal realms using social media. *BMJ Open*. 2021;11(10): e047991.
59. Araujo JC. La salud ¿cómo derecho o cómo mercancía? Mercantilización de la relación médico-paciente y su correlación ética-bioética profesional. *Gac Int Cienc Forense*. 2023;(43):20-33.
60. United Kingdom General Dental Council. Guidance on using social media. 2016. Disponible en: https://www.gdc-uk.org/docs/default-source/guidance-documents/guidance-on-using-social-media5b1f079d0651488e9cf74ff743cfc585.pdf?sfvrsn=de158345_10.
61. Ceballos SC, Castillo KG. La influencia de la industria alimentaria en la ética del nutriólogo. ¿A quién le conviene qué?. *Rev Salud Púb Nutric*. 2019;18(4):17-22.
62. Urdaneta JR, Baabel-Zambrano N. COVID-19 y auge de las consultas médicas virtuales en Venezuela: aspectos bioéticos. *Gac Méd Caracas*. 2022;130(3):643-658.
63. Sánchez J, Coello MF, Manosalvas JC, Miranda MF. El marketing digital y su potencial aporte para el posicionamiento de marca. *Rev Caribeña Ciencias Sociales*. 2019;8(6).
64. Rivera G. Redes sociales: aprovechamiento y restricciones en el sector salud. *Expomed*. Disponible en: <https://www.conexiones365.com/nota/expo-med/regulacion/redes-sociales-salud>
65. Alemán E. El Networking y su aplicación a las Relaciones Públicas. *Contacto*. 2023;2(3):60-66.

Systematic review on the efficacy of behavioral activation therapy in the management of adult patients with depression

Revisión sistemática sobre la eficacia de la terapia de activación conductual en el manejo de pacientes adultos con depresión

Mariajose Riaño-Camperos¹, Jendy Valentina Melo-Contreras², Tatiana Marín-Avellaneda³, Ginna Pérez-Reyes⁴, Leonardo Becerra-Millán⁵, Víctor Caicedo-Téllez⁶, Gloria Silva-Monsalve⁷, Enna Beatriz Jaimes-Duarte⁸, Diego Rivera-Porras⁹

SUMMARY

Introduction: *This work aimed to assess the approach of behavioral activation for the treatment of adult patients diagnosed with depressive disorder; the importance of this study in the clinical setting is significant since it allowed us to know the viability and acceptability of the treatment. Behavioral activation is the basis of this study. Materials and method:* Systematic review, under the PRISMA methodology, the PICO tool was implemented to formulate the research question. **Results:** 42 articles

were located, of which, upon complete reading, 23 met the inclusion criteria established for the review.

Analysis and discussion: *The rationale of the studies found provided significant scientific evidence in favor of behavioral activation for adults diagnosed with depressive disorder. Conclusions:* It was possible to deduce that behavioral activation is a key factor for the minimization of clinically significant symptoms in patients with depressive disorder.

Keywords: Behavioral activation, major depression, psychotherapy, psychological therapy.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.21>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7591-7709>¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9946-6518>²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3958-2490>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-4047>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9273-9552>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8523-7645>⁶

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9517>⁷

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9415-8973>⁸

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2169-3208>⁹

¹Universidad de Santander Campus Cúcuta. E-mail: cuc18211003@mail.udes.edu.co.

²Universidad de Santander campus Cúcuta. E-mail: cuc17211013@mail.udes.edu.co.

³Universidad de Santander campus Cúcuta. E-mail: tat.marin@mail.udes.edu.co.

⁴Universidad de Pamplona, Facultad de Salud, Pamplona – Colombia. E-mail: ginna.perez@unipamplona.edu.co.

⁵Universidad de Santander campus Cúcuta. E-mail: leonardo.becerra@mail.udes.edu.co.

⁶Universidad de Pamplona, Facultad de Salud, Pamplona – Colombia. E-mail: victor.caicedo@unipamplona.edu.co.

⁷Universidad de Santander campus Cúcuta. E-mail: coord.psicologia.cuc@cucuta.udes.edu.co.

⁸Universidad de Pamplona, Facultad de Salud, Pamplona – Colombia. E-mail: enna.jaimes@unipamplona.edu.co.

E-mail: die.rivera@mail.udes.edu.co.

Recibido: 21 de julio 2023

Aceptado: 14 de agosto 2023

RESUMEN

Introducción: *El presente trabajo se realizó con la finalidad de conocer el abordaje de activación conductual para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de trastorno depresivo; la importancia de este estudio en el ámbito clínico es significativo ya que permitió conocer la viabilidad y aceptabilidad del tratamiento. Siendo la activación conductual la base de este estudio. Materiales y método:* *Revisión sistemática, bajo la metodología PRISMA, se implementó la herramienta PICO para formulación de la pregunta de investigación. Resultados:* *Fueron localizados 42 artículos, de los cuales, al realizar una lectura completa, 23 cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para la revisión. Análisis y discusión:* *La fundamentación de los estudios encontrados proporcionó una evidencia científica significativa en pro a la activación conductual para adultos con diagnóstico de trastorno depresivo. Conclusiones:* *Se logró deducir que la activación conductual es un factor clave para la minimización de síntomas clínicamente significativos en pacientes con trastorno depresivo.*

Palabras clave: *Activación conductual, depresión mayor, psicoterapia, terapia psicológica.*

INTRODUCTION

In the last decade, the evidence indicate that depression is one of the main clinical, social, and cultural problems of today, this being one of the main causes of the deterioration of mental health. However, scientific evidence shows that depressive symptoms, minor depression, dysthymia, and major depressive disorder are the most prevalent diagnoses, and that, in turn, are associated with major depression with unipolar episodes (1-5).

According to Botto, Acuña, and Jimenez (6) depressive disorder is considered a frequent and recurrent diagnosis in the adult population. In general terms, it can be said that its prevalence ranges between 8 % and 12 % of reported cases and that they are associated with mental health problems. It is because of this, it can be inferred that the presence of these mood alterations can cause a significant clinical deterioration in the areas of functioning, which, in turn, makes it a chronic disease that requires a comprehensive

therapeutic approach in the short, medium, and long term.

It is important to note that the spectrum of depression has a broader depth than the nomenclature used today. According to all the characteristics and symptoms that are presented and associated with this type of alteration, it is difficult to differentiate all those similar symptoms, given the variety of these. Due to the above, difficulties and errors in the diagnoses are evident (7).

However, addressing depression is complex because its etiology is multicausal, and is usually related to personality characteristics, habits, behaviors, patterns, and other elements that allow the person to structure their psyche. However, these are not the only factors involved, but also the culture and environment make the subject develop greater or lesser psychological resources to deal with daily demands. However, in many cases, people are unable to develop such psychological resources, which means a mismatch in their functioning. Therefore, they resort to different treatments to be able to generate balance in their lives (1,6).

One of the treatments that are most frequently used for the intervention of these disorders is pharmacological, which presents different mechanisms of action in the patient's body, these mechanisms can be classified into: a) Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), b) Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SSRIs), c) Atypical antidepressants, and d) Serotonin modulators. The second treatment that has proven to be effective for this type of difficulty is (8) psychotherapy, and it is usually used as an initial treatment for those with mild depression because most medications generate various side effects and when analyzing the risk-benefit ratio the use of them for mild symptoms is not justified (9).

Different psychotherapeutic treatments are evidence for the approach to mood disorders. However, the data report a high efficacy of cognitive-behavioral therapy in the control and reduction of depressive symptomatology in its mild and moderate forms. It should be noted that this form of psychotherapy is based on the relationship between the patient's thoughts and feelings based on their maladaptive behaviors,

to generate significant learning that emits better responses to the context. Finally, in the therapies of the third generation, it is evident that the therapy of behavioral activation (CA) (10,11), has shown high efficacy since it increases the activities of domain and pleasure within the behavioral repertoire of the patient, promoting a positive reinforcement of the same as part of the improvement of their mood (12). Martell et al. (13) in their clinical guide to behavioral activation for depression, define this therapy as a brief and structured treatment whose objective is the activation of clients in specific ways, thus increasing rewarding experiences. As a basis, they understand that symptoms and behaviors that are classified as depression, are triggered due to contextual variables involved in the lives of vulnerable individuals, which reduce their ability to experience positive rewards in their environments.

Therefore, the following problem question arises: Is behavioral activation therapy an

effective treatment for the management of adult patients with depression?

MATERIALS AND METHOD

This systematic review was developed under the parameters proposed by the PRISMA methodology. For the realization of the writing, first, the databases were identified, followed by this, the thesauri were defined for the realization of the search, and finally, the search equations were constructed. The articles found were chosen from the delimitation of the inclusion and exclusion criteria, which allowed to filtering of relevant way information according to the evaluation of the quality and reliability of the selected studies (14).

To formulate the research question, the PICO tool was used, and it was defined as follows (15):

Table 1. PICO question.

P	Problem-population.	Adult(s) with a diagnosis of depressive disorder.
I	Intervention.	Behavioral activation.
C	Comparison.	N/A.
Or	Results.	Protocol features.

Eligibility criteria

Within the information eligibility criteria, experimental studies, case controls, case type, evidence-based clinical practice guidelines, systematic reviews, and meta-analytic were excluded.

Sources of information

The information used was obtained from the review of research published in databases such as BVS, DOAJ, ERIC, LATINDEX, PLoS One, PROQUEST, REDALYC, Science Direct, SpringerLink, DIALNET, EBSCO, SCOPUS, Scielo, PubMed.

Search strategies

The search equations were constructed from the selected keywords. The logical operators AND/OR, and symbols such as “” and (), were also applied to the construction of the search equations.

Key terms were selected from Health Sciences Descriptors (DECS) and Medical Subject Headings (MESH) (see Table 2).

After the construction of the equations and the establishment of the inclusion and exclusion criteria, the following databases were located: BVS, DOAJ, ERIC, LATINDEX, PLoS One, PROQUEST, REDALYC, Science Direct, SpringerLink, DIALNET, EBSCO, SCOPUS, Scielo, PubMed. To search and select the articles.

SYSTEMATIC REVIEW ON THE EFFICACY OF BEHAVIORAL ACTIVATION THERAPY

Table 2. DECS and MESH descriptors.

Search term	DECS	MESH
Behavioral activation	No terms found	No terms found
Behavioral activation	No items found	No items found
Depression	Depressive symptoms Major depressive disorder Depression Depressions Depressions emotional Depressive symptom Depressive symptoms Emotional depression Emotional depressions Symptom depressive Symptoms depressive	No items found Depression emotional Depressive disorder Depressive disorder major

Source: DECS and MESH.

Table 3. Information search equations.

Spanish	English
("Activación conductual") AND ("Depresión" OR "Síntomas Depresivos" OR "Trastorno Depresivo Mayor")	("Behavioral activation") AND ("Depression" OR "Depression, Emotional" OR "Depressions" OR "Depressions, Emotional" OR "Depressive Symptom" OR "Depressive Symptoms" OR "Emotional Depression" OR "Emotional Depressions" OR "Symptom, Depressive" OR "Symptoms, Depressive" OR "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder, Major")

42 articles were located, of which, when conducting the full reading review, 23 met the following criteria: 1. Contain in its title or keywords any of the review concepts or variables of the study; 2. Studies with behavioral activation intervention in adults with depressive disorder; 3. Clinical trials; 4. Be indexed in the databases in the categories of behavioral action and depression.

Based on the data obtained from the systematic review, the results aim to describe the effects of behavioral activation treatment in depressive patients: A descriptive analysis of the selected articles was carried out, extracting information on the therapeutic processes, duration, and type of sessions, among others.

Initially, 92 034 articles were found, of which in the first filter 86 496 were excluded by type of document, later 92 without access were excluded,

consequently 2 195 were excluded by revisions of incomplete and duplicate texts and 3 204 did not meet the variable criteria to finally have a total of 23 selected articles.

The PRISMA flowchart (Figure 1) summarizes the process of selecting the articles for the present research:

RESULTS

The following table consolidates the information on the selection of articles, the theme, and the effects found as a result of the application of the treatments. This information was considered important, to report the findings of the literature regarding the effectiveness of the application of CA in patients diagnosed with depression.

Table 4. Filters applied.

Database	Total found	Document Type	Time period	No access	Revisions/incomplete texts/duplicates with variable	Non-compliance criteria	Total Sample
BVS	1 134	954	0	1	9	164	6
DOAJ	91	82	0	0	0	6	3
ERIC	13	7	0	0	0	6	0
LATINDEX	0	0	0	0	0	0	0
PloS One	23 291	23 289	0	0	0	2	0
PROQUEST	12 609	12 081	0	60	98	367	3
REDALYC	29 325	28 468	0	0	0	857	0
SCIENCEDIRECT	6 691	4 811	0	0	1 713	143	0
SPRINGERLINK	16 314	15 940	0	0	355	19	0
DIALNET	97	10	0	12	4	68	3
EBSCO	217	14	0	2	4	197	0
SCOPUS	1 457	715	0	17	0	725	0
SCIELO	0	0	0	0	0	0	0
PUBMED	795	125	0	0	12	650	8
Total	92 034	86 496	0	92	2 195	3 204	23

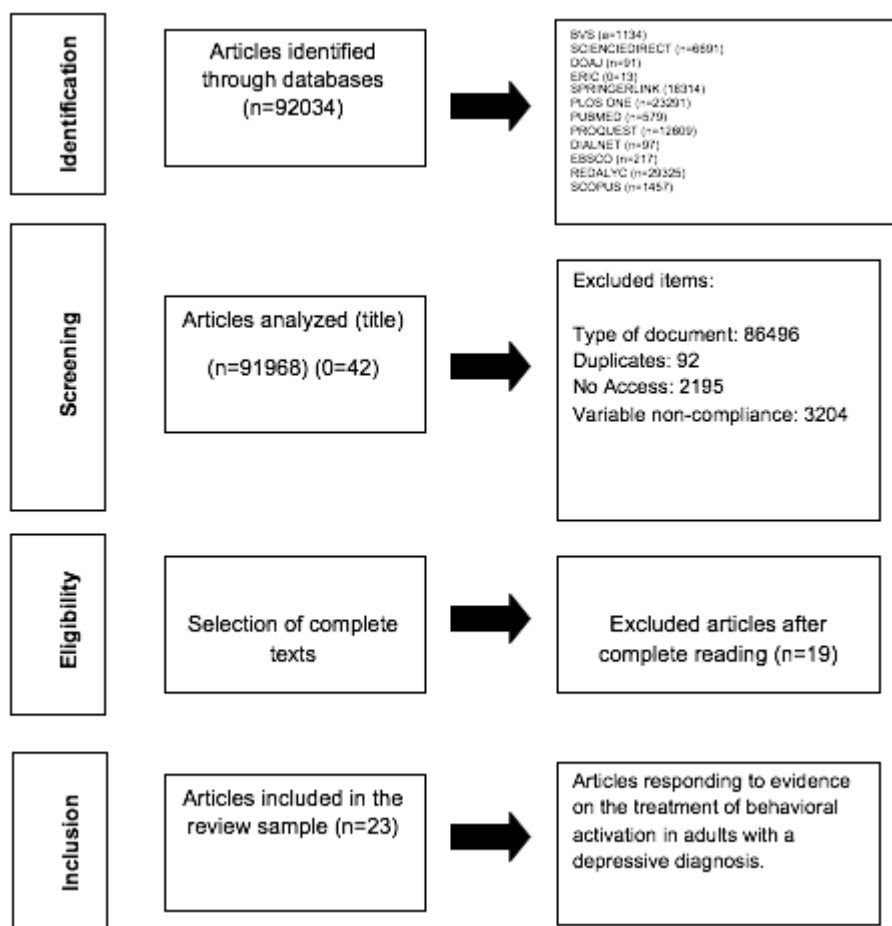


Figure 1. PRISMA flowchart of item selection.

Table 5. Selection of studies.

I am a student	Title	Author	Focus	Effect
1	Guided Self-Help Behavioral Activation Intervention for Geriatric Depression: Protocol for Pilot Randomized Controlled Trial.	Wang-Xiaoxia, Zhou- Xiaoyan y Yang- Hui (2020).	Application of CA treatment in geriatric patients diagnosed with major depression (16).	An improvement was observed in the patients who managed to complete the intervention program.
2	Feasibility of behavioral activation group therapy in reducing depressive symptoms and improving quality of life in patients with depression: the BRAVE pilot trial.	D'Elia, Bawor, Dennis, Bhatt, Litke, McCabe, What tam, Garrick, O'Neill, Simons, Chalmers, Key, Gayer, Laplante, Vanstone, Xie, Guyatt, Thabane y Samaan (2020).	Viability of CA in the treatment of depression (17).	Improvements and decreases in depressive symptoms were observed mostly and in less time in the control group. No harm was reported for either group
3	Activation therapy for the treatment of inpatients with depression - protocol for a randomised control trial compared to treatment as usual.	Ian, Averill, Beaglehole, Katie, Douglas, Jordan, Crowe, Maree Inder, Cameron, Lacey, Christopher, Frampton, Christopher, Bowie y Porter (2019).	Acceptability of combining cognitive activation and behavioral activation to create activation therapy (AT) for the treatment of depression (18).	The pilot study showed that patients who received CA improved on depression rating scales and functioning.
4	Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: an exploratory randomized controlled trial.	Euteneuer, Dannehl, Del Rey, Engler, Schedlowski y Rief (2017).	Behavioral activation with exercise affects inflammatory processes in major depression - also at the level of reduction of depressive symptoms (19).	It was observed that CA has effects of improvement at the immune level and also at the level of reduction of depressive symptoms.
5	Guided Act and Feel Indonesia (GAF-ID) - Internet-based behavioral activation intervention for depression in Indonesia: study protocol for a randomized controlled trial.	Arjadi, Nauta, Scholte, Hollon, Chowdhary, Suryani y Bockting (2016).	Improvement of CA in depressive patients (20).	Improvement was observed in patients and decreased symptoms after week 10.
6	The efficacy of behavioral activation treatment among depressed Spanish-speaking Latinos.	Collado, Calderón, MacPherson y Lejuez (2016).	Efficacy of CA depressive disorder or major depressive disorder (21).	The rate of adherence to treatment in these patients was positive, therefore the effects caused in patients were positive.

Continued in page 699...

...continuation Table 5. Selection of studies.

I am a student	Title	Author	Focus	Effect
7	Explaining the Efficacy of an Internet-Based Behavioral Activation Intervention for Major Depression: A Mechanistic Study of a Randomized-Controlled Trial.	Zhongfang, Burger, Arijadi, Nauta y Bockting (2021).	Internet-based guided intervention for depression (22).	Our treatment was shown to improve activation levels from Week 4 and reduce depressive symptoms from Week 6, and the activation level acted as a mediator for the change in depressive symptoms.
8	Virtual Reality Behavioral Activation as an Intervention for Major Depressive Disorder: Case Report.	Paul, Bullock y Bailenson (2020).	Efficacy of implementing Behavioral Activation therapy through virtual reality as an intervention for major depressive disorder (23).	The patient stated that the appeal of using virtual reality was the ability to expose himself to new things, which gave him the impetus to engage in novel real-life activities, such as visiting new parks.
9	Components of Behavioral Activation Therapy for Depression Engage Specific Reinforcement Learning Mechanisms in a Pilot Study.	Huys, Russek, Abitante, Kahnt y Gollan (2022).	To examine whether reinforcement learning processes measured through tasks or self-report are related to response to treatment for behavioral activation (24).	Behavioral activation may involve reinforcement learning mechanisms and that response to treatment may be moderated by individual differences in these mechanisms.
10	Conductual en Un paciente con Sintomatología Depresiva Aplicación de la Activación.	Barraca-Mairal (2010).	To observe the efficacy of behavioral activation in a patient with depressive symptoms (25).	Significant improvement was observed in patients who received CA treatment.
11	Behavioral Activation through Virtual Reality for Depression: A Single Case Experimental Design with Multiple Baselines.	Colombo, Suso-Ribera, Ortigosa-Beltrán, Fernández-Álvarez y García-Palacios (2022).	Effectiveness of a brief CA treatment supported by virtual reality (26).	All participants showed moderate to large improvement in at least one of the two behavioral measures.
12	Adapted Behavioural Activation for Bipolar Depression: A Randomised Multiple Baseline Case Series.	Wright, Mostazir, Bailey, Dunn, O'Mahen, Sibsey y Thomas (2022).	Viability of CA from a bipolar depression approach (27).	Positive effects of acceptability in terms of behavioral patterns with minimization of clinically significant symptoms and no exacerbation of symptoms.
13	Terapia de activación conductual para la depresión: aplicación a un paciente con esquizofrenia paranoide.	Romero-Gamero, Poves-Oñate y Vucínovich (2011).	Decreased depressive symptoms (28).	The effects indicate a significant improvement in depressive symptomatology with inference criteria of depressive

Continued in page 700...

...continuation Table 5. Selection of studies.

I am a student	Title	Author	Focus	Effect
14	Activación conductual para el abandono del tabaco en una persona con depresión: un estudio de caso.	Martínez-Vispo, López-Durán y Becoña-Iglesias (2019).	Decreased mood-related cigarette smoking in major depressive episodes (29).	episodes and an increase of positive reinforcement with post-process euthymia status. The effect of behavioral activation for the management of depression is useful and suitable and highly significant, generating an impact of deepening at the level of scientific study
15	Terapia de Activación Conductual Breve para la Depresión en mujeres con cáncer de mama.	Becerra-Gálvez, Reynoso-Eraza y Lugo-González (2020).	Mitigation of depressive symptoms (30).	Favorable and noticeable effect in contrast to CA, generating in users a decrease in moderately significant depressive symptoms after treatment.
16	Brief Web-Based Intervention for Depression: Randomized Controlled Trial on Behavioral Activation.	Jelinek, Arlt, Moritz, Schröder, Westermann y Cludius (2020).	Feasibility of internet-based AC treatment for patients with depressive symptoms (31).	Evidence of a striking effect and probably relevant if a module with greater prolongation is intended.
17	Eficacia de la activación conductual en el tratamiento de adultos mayores tailandeses con depresión subumbral que residen en la comunidad.	Ayudhaya, Pityaratstian y Jiamjarasrangi (2020).	Efficacy of CA in reducing depressive symptoms (32).	A positive effect with significant improvements in the short term with a decrease in relevant symptoms.
18	A pragmatic randomized clinical trial of behavioral activation for depressed pregnant women.	Dimidjian, Goodman, Sherwood, Simon, Ludman, Gallop, Welch, Boggs, Metcalf, Hubley, Powers y Beck (2017).	Effectiveness of CA compared to treatment as usual (33).	The highly positive effect overall of favorable benefits related to the mitigation of depressive symptoms in the follow-up of CA.
19	Evaluación de la eficacia del ejercicio como estrategia de aumento para el tratamiento	Szuhany y Otto (2020).	Effectiveness of CA for reducing depressive symptoms and increasing exercise (34).	The effect of including exercise for the reduction of depressive symptoms is highly positive with evidence of greater and faster mitigation considering that regulation is automated from the response channels

Continued in page 701...

...continuation Table 5. Selection of studies.

I am a student	Title	Author	Focus	Effect
	para la depresión: un ensayo piloto aleatorizado.			(physiological, emotional, and cognitive).
20	A Feasibility Study of Behavioral Activation for Major Depressive Disorder in a Community Mental Health Setting.	Crits-Christoph, Goldstein, King, Jordan, Thompson, Fisher, Beth y Gibbons (2022).	Efficacy of CA as a treatment for major depressive disorder (35).	Evidence of relevant improvement in depressive symptoms however is extended to studies with greater depth to grant a final efficiency.
21	Behavioral Activation Therapy for Subthreshold Depression in Stroke Patients: An Exploratory	Sun, Xu, Zhang, Zhou y Lv (2022).	Feasibility of AC treatment for stroke patients with depressive symptoms (36).	Effective in reducing the development of depressive symptoms and cultivating behavioral activation.
22	Randomized Controlled Trial. The efficacy of a behavioral activation intervention among depressed US Latinos with limited English language proficiency: study protocol for a randomized controlled trial.	Collado, Long, McPherson y Lejuez (2014).	Efficacy of behavioral activation treatment for depression (37).	Effects conducive to further deepening with controlled and relevant results against the reduction of clinically significant symptoms.
23	Web-Based Intervention Using Behavioral Activation and Physical Activity for Adults with Depression (The eMotion Study): Pilot Randomized Controlled Trial.	Lambert, Grebas, Farrand, Precio, Haase y Taylor (2018).	Viability of the emotion program based on CA to reduce depressive symptoms (38).	The acceptability of the program was optimal with relatively short-term positive effects, proof of further testing, and prolonged study.

Subsequently, a content analysis was performed (Table 5), where we sought to delimit the evidence and collect the data of greatest interest regarding CA practices and treatments. Among the findings found it is highlighted that the treatments were applied by professionals in psychology. Likewise, these studies were mostly carried out from the research approach, to identify behavioral changes in the short and medium term.

Table 6 reports the general characteristics of the treatments. Within the information described, the language, duration, group size, technique, and diagnosis are related.

It should be noted that of the articles found, 82 % are in English and 17 % are written in Spanish.

Regarding the group size variable, it can be observed that the sample size is less than 50 participants in 43 % of the studies, followed by 50 to 100 participants in 35 %, followed by studies carried out with a population greater than 100 participants with 17 % and finally a study with an unknown number with 4 % of the studies. A sample of 23 articles was reviewed.

Regarding the duration variable, it was evident that the intervention that used sessions of less than 10 corresponds to 74 %, followed by studies in which 11 to 20 sessions were used with 17 % and finally studies that used more than 20 sessions with 9 %. Behavioral activation was used as the type of intervention in 100 % of the studies. 100 % used the programming of activities as an intervention technique and two studies (9 %) added other strategies such as daily self-registration and strengthening of decision-making. In the diagnostic variable, we observed that 100 % of the studies emphasized the diagnosis of depressive disorder, 52 % focused on working with patients with a diagnosis of major depressive disorder, 22 % focused on patients with depressive symptoms, 4 % on patients with moderate depressive episodes and finally 4 % with persistent depressive disorder.

When analyzing the treatments applied, it was found that the program is divided into numbered sessions and each session has specific activities and tasks associated with it. Accordingly, the general description of the treatments found is presented:

-Session 1 introduced psychoeducation, which related to educating participants about the nature of depression and its treatment.

-Session 2 involved induction and taking anthropometric measurements (body measurements), as well as making a daily activity log.

-Session 3 involved goal setting and tracking of pleasurable activities and events in different life domains.

-Session 4 reported an initial phase in which behavioral activation was performed through pleasurable or low-energy activities.

-Session 5 focused on understanding the basic concepts of the Behavioral Activation (BA) approach and providing psychoeducation about depression, as well as monitoring mood and behavioral activities.

-Session 6 involved obtaining verbally informed consent for daily monitoring of mood and activity.

-Session 7 continued psychoeducation and implementation of a self-report protocol.

-Session 8 introduced the performance of activities through a virtual reality device and weekly activity schedule.

-Session 9 involved tasks such as training on a Go/No-go task, META questionnaire, and computational data analysis.

Session 10 referred to interviewing and working with a self-report form, as well as explaining the functional analysis and intervention plan.

The session involved intervention through virtual reality and activity programming.

-Session 12 included initial assessment interviews, intervention protocols, and varied activity schedules, including activities to promote manic and depressive states.

-Sessions 13 through 23 presented assessments, treatment protocols, follow-up, and specific activities related to behavioral activation, symptom identification, and relapse prevention.

By way of conclusion from the analysis of the treatments, it can be inferred that behavioral activation approaches, psycho-education, and

Table 6. General characteristics of the treatments

N	Language	Duration	Group size	Technique	Diagnostic
1	English	6 weeks/6 sessions	60 patients	Programming of activities	Major depressive disorder
2	English	18 weeks/28 sessions x 120 minutes	20 participants	Programming of activities	Major depressive disorder
3	English	2 weeks/18 sessions x 30 or 40 minutes	170 patients	Programming of activities	Major depressive episode
4	English	16 weeks / 16 sessions x 50 minutes	98 patients	Programming of activities	Major depressive disorder
5	English	10 weeks	312 patients	Programming of activities	Major depressive disorder
6	English	10 weeks / 10 sessions x 90 minutes	46 patients	Programming of activities	Major depressive disorder
7	English	10 weeks / 10 sessions	313 patients	Programming of activities	Major depressive disorder or persistent depressive disorder
8	English	4 weeks / 4 sessions x 50 minutes	1 patient	Programming of activities	Major depressive disorder
9	English	9 weeks	13 patients	Programming of activities	Major depressive disorder
10	Spanish	30 weeks / 22 sessions	1 participant	The recovery of abandoned tasks, the rethinking of new vital objectives, the extinction of avoidance behaviors, the scheduling of hours, and the recovery of domestic, work, and social obligations.	Depressive disorder
11	English	4 weeks	Unique case	Programming of activities	Depressive disorder or major depressive disorder
12	English	20 weeks / 20 sessions x 60 min / follow-up 3 months later	12 people	Programming of activities	Major depression episode (bipolar)
13	Spanish	10 weeks/10 sessions x 30-40 minutes /10 sessions x 20-30 min	45-year-old patient	Programming of activities	Major depressive episode
14	Spanish	9 weeks/ 9 sessions /follow-up at 3,6,12 months	49-year-old patient	Self-daily registration and scheduling of activities	Major depressive episode

Continued in page 704...

...continuation Table 6. General characteristics of the treatments

N	Language	Duration	Group size	Technique	Diagnostic
15	Spanish	6 weeks/6 sessions x 60 minutes	6 women with arange of 31-75 years of age	Programming of activities	Moderate depressive episode
16	English	3 sessions	104 people	Programming of activities	Depressive symptoms
17	English	12 weeks /12 sessions x 120 minutes	76 people	Programming of activities	Depressive symptoms (mild or moderate)
18	English	5 sessions/follow-up weeks 5 and 10 postpartum of 3 months	85 women	Programming of activities	Depressive symptoms
19	English	12 weeks / 9 sessions x 60 minutes	31 people with an age range of 18-65	Exercise scheduling	Persistent depressive disorder
20	English	9 weeks/ 9 sessions x 50 minutes	80 people with an age range of 18-65	Programming of activities	Majordepressive tr astorno
21	English	6 weeks/6 sessions x 50 minutes	70 people	Programming of activities	Depressive symptoms (CVA)
22	English	10 weeks / 10 sessions x60 minutes	60 people	Programming of activities	Major depressive disorder
23	English	8-week follow-up	52 people	Exercise scheduling	Depressive symptoms

detailed monitoring of activities and emotional states were used to treat depression. Each session had specific goals and tasks to help participants address their depression and improve their emotional well-being.

Table 7 shows the characteristics of the sample considering age, gender and selection criteria.

It was possible to identify that the age ranges were classified as follows: 8.6 % 16 years; 26 % 18 years; 34.7 % 18-65 years and 13 % older 60 years. Concerning the gender variable, 13 % are female; 13 % are male; 17.3 % are both genders and 43.4 % correspond to unknown gender. Finally, and following the selection criteria, it was evidenced that all studies included current depressive episodes or depressive disorders, together with 78.2 % corresponding to the inclusion of 2 or more similar symptoms.

DISCUSSION

In this paper, 23 scientific articles were analyzed following the parameters proposed by the PRISMA methodology, which allowed to conceptualize in detail the principles and intervention strategies, as well as to show that the treatment of behavioral activation (CA) has been used in experimental and clinical environments as an intervention strategy in the patients with depressive disorder or mood disorders. The aspects to be discussed allow us to understand the positive impact of therapy in the aforementioned environments, since a conceptualization of the interventions is made, and the characteristics and procedures of each session are reviewed, to facilitate in the users the acquisition of a behavioral repertoire, to reduce depressive symptoms.

CA has its origins in cognitive-behavioral therapies, specifically in Aaron Beck's cognitive therapy (CT). It is important to mention that CA is used there as a technique immersed in intervention protocols composed of a group of techniques that aim to promote mainly individual cognitive restructuring or a modification in the perceptions and subjective interpretations of the world. Therefore, what is given to these mental processes is a mediating role in behavior. However, after

a series of comparative experiments conducted by Jacobson and described by (13), interventions that are based only on the behavioral component, show positive results in terms of improvement of clients than CT (integrates cognitive restructuring component and behavioral component). Because of this, researchers have refocused on behavioral therapies given their effectiveness. Subsequent research has revealed that purely behavioral interventions are sufficient for an efficient and effective approach to depressive symptoms, even in the long term (39).

Behavioral activation can be defined as a structured and concise psychosocial treatment, based on the change or improvement of behavior that helps alleviate current depression and prevent future relapses. As a basic premise, certain situations and reactions of the subjects to the environment are assumed. Therefore, this type of therapy aims to systematically increase the suppression and avoidance of stimuli, so that subjects achieve greater exposure to sources of reward, these patterns of avoidance can take multiple forms that involve abandonment or an attempt to control activities, sensations, and thoughts that generate discomfort to the person. Being supported by an ideographic model, CA promotes in the person the expansion of their behavioral reporting as a strategy to reduce the maintenance factors (40) that are previously identified by the functional analysis.

On the other hand, behavioral evaluation is considered a scientific approach that uses several evaluation methods, among which are: obtaining measures with solid and adequate psychometric guarantees, measurement carried out in different situations, contexts, and moments, and direct observation of behavior (41). Because of this, CA begins with functional analysis from the identification of functional, causal, and non-causal, important, and controllable relationships, applicable to certain behaviors of an individual (42). It is important to note that the characteristics of a behavioral problem may vary according to the user (43).

However, it can be affirmed that this treatment has been proposed considering the research and reviews carried out, about the effectiveness, the maintenance over time of the reported improvements, and the aspects intervened

Table 7. Characteristics of the sample

I am a student	Age	Gender	Selection criteria
1	60 - 70 years	Unknown	Patients meeting ICD-10 diagnostic criteria (F32: Major depressive disorder, single episode); reside in Chongqing for more than 6 months; can communicate without barriers and can complete questionnaires independently or with assistance; who are between 60 and 70 years of age, with a secondary or higher level of education; and who use smartphones frequently.
2	48 years	Mixed	Patients over 18 years of age are diagnosed with major depression.
3	18 - 65 years	Unknown	Patients diagnosed with major depressive episodes (unipolar or bipolar), who are computer literate, can complete questionnaires and therapy in English, and are willing to give informed consent.
4	18 - 65 years	Unknown	Patients aged 18 to 65 years who met the criteria for MDD in the DSM-IV.
5	16 the +	Unknown	Meet the cut-off score of at least 10 on the PHQ-9 meet the criteria for a diagnosis of major depressive disorder or persistent depressive disorder are 16 years of age or older are fluent in the Indonesian language and are fluent in using the Internet.
6	35 years	Mixed	Be at least 18 years of age Latino / a report Spanish language preference meets the criteria for MDD does not meet the criteria for substance abuse or dependence, bipolar or psychotic disorder Not being receiving psychotherapy if taking antidepressants, demonstrate three or more consecutive months of use.
7	16 the +	Mixed	Be older than 16 years, score ≥ 10 on the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), and had a primary diagnosis of major depressive disorder or persistent depressive disorder defined according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.
8	40 years	Male	A PHQ-8 score of 10 or higher, meets the diagnostic criteria for MDD.
9	21 - 45 years	Unknown	Scores >24 in the Inventory of depressive symptomatology and diagnoses of depression.
10	4 years	Male	Meet the diagnostic criteria for depressive disorder.
11	20 - 23 years	Unknown	Obtain a score of more than 10 on the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and a score lower than 24 in the PA subscale of the Positive and Negative Affect Program (PANAS).
12	18 the +	Unknown	Scored > 9 on a self-report measure of depression severity; meet the diagnostic criteria for depression according to the DSM-V; meet the diagnostic criteria for Bipolar Disorder I or II (DSM-V). Participants had to have a working knowledge of spoken and written English.

Continued in page 707...

...continuation Table 7. Characteristics of the sample.

I am a student	Age	Gender	Selection criteria
13	45 years	Male	Current major depressive episode.
14	49 years	Female	Current major depressive episode.
15	31- 75 years	Female	Presence of moderate depressive symptoms and no history of psychological or psychiatric treatments.
16	18-65 years	Unknown	Presence of depressive symptoms, Internet access, Internet literacy, sufficient German language proficiency, and informed consent, including willingness to participate.
17	60 o +	Unknown	Depressive symptoms below the threshold (mild to moderate).
18	18 the +	Female	Pregnant; receive care at one of the four MHRN sites; be 18 years of age or older; an initial score of ≥ 10 on the PHQ-9; English speaker; and no known diagnosis of bipolar or psychotic disorder, active substance dependence, or immediate risk of self-harm or need for hospitalization.
19	18-65 years	Mixed	Men or women aged 18 to 65; current main diagnosis of persistent depressive disorder with a current major depressive episode according to DSM-5 and sedentary lifestyle.
20	18-65 years	Unknown	Major depressive disorder.
21	18 the +	Unknown	18 years or older; the duration of the disease was less than 3 months; subthreshold symptoms of depression, CES-D ≥ 16 scores, HAMD score between 7 and 17; were able to travel to hospital for weekly interventions and follow-up assessments; Informed consent.
22	18 the +	Unknown	Be at least 18 years of age; be of Latino descent; meet current TDM criteria; have completed 4th grade of education or higher in their home country or the U.S.; not have current substance abuse or dependence; not have bipolar or psychotic disorders; not currently receiving psychotherapy; and if currently taking antidepressants, demonstrate pharmacological stability as directed for 3 or more consecutive months of use.
23	18 the +	Unknown	18, lived in the UK, had at least moderate depressive symptoms, and had internet access.

in cognitive behavioral therapies. Scientific evidence has revealed that purely behavioral interventions are sufficient for an efficient and effective approach to depressive symptoms, even in the long term (39). However, although there is evidence of the application of CA in this type of therapy, it is necessary to mention that it is used as a technique immersed in intervention protocols, which aim to promote mainly in the individual a modification in the perceptions and subjective interpretations of the world, which gives their mental processes, a role of average. Aimed at getting depressed patients to learn to organize their lives and change their environment so that their contact with sources of positive reinforcement is restored (44).

The treatment of behavioral activation is based on an ideographic model that analyzes and intervenes in the behaviors of the subject from individual patterns that are formed in the relationship between the subject and his context so that the central axes of intervention promote the acquisition and daily practice of self-monitoring of mood, Hierarchy of tasks, establishment of concrete goals (45).

Fernández and Theoduloz developed an evaluation of the efficacy of exercise as an augmentation strategy for brief behavioral activation treatment for depression (46) and found that behavioral activation (CA) involves completing activities to improve mood, an ideal format for increasing exercise. In addition, participants who exercised more also showed a greater and faster decline in depression.

On the other hand, the therapist who applies the treatment of CA must develop a treatment plan that suits the needs of the patient, without departing from the competence of the therapist. That is, the patient and therapist must work together to obtain positive results at the end of treatment.

Concerning Major depressive disorder (MDD), it is a highly disabling and prevalent condition worldwide. According to Pérez et al. (47), the origin of major depressive disorder can be genetic and/or physiological or hormonal also precipitating the context such as stressful and psychosocial situations. The neurobiological basis of depression focused on biogenic amines (serotonin, norepinephrine, and dopamine),

initially to the action response of antidepressants. Subsequently, it was reported that humans are at increased risk of depression, due to genetic predisposition and environment. In addition, there is evidence that chronic stress is associated with depression, which causes neuronal wasting, and limits the making of adequate adjustments for the normal functioning of the central nervous system.

Because of this, it can be said that identifying psychosocial factors that influence the development of MDD such as life situations and environmental stress, traumatic events in childhood or adolescence, drug abuse, and absence of a support network, among others, would allow a global understanding of the phenomenon. Thanks to this, the treatment of behavioral activation allows and promotes in the subject a modification and adaptation of maladaptive behavior patterns involved in the disorder, while progressively they are integrated into the behavioral repertoire of the person, according to the objectives that have been previously structured. That is why, through behavioral activation, measures such as avoidance are established, which are situations and behavioral patterns that feed discomfort, to acquire “defense mechanisms” through habituation of activities that improve or reinforce mood, generating positive effects on the user.

Findings

The origin of Behavioral Activation (CA) is in cognitive-behavioral therapies, specifically Aaron Beck’s cognitive therapy (CBT). Unlike CBT which fuses cognitive restructuring and behavioral elements, purely behavioral interventions such as CA have demonstrated positive results in improving client conditions as opposed to CT. This has led researchers to turn their attention to behavioral therapies because of their effectiveness. Behavioral interventions are sufficient to effectively treat depressive symptoms, even in the long term.

Behavioral Activation is described as a structured and concise psychosocial treatment that focuses on changing or improving behavior to alleviate current depression and prevent future relapse. The approach is based on certain

situations and individuals' reactions to the environment, to increase exposure to sources of reward while reducing patterns of avoidance and suppression. Using an ideographic model, however, CA helps individuals expand their behavioral repertoire, ultimately reducing the factors that contribute to maintaining depression.

Behavioral Assessment, from a scientific approach, involves various assessment methods, in which direct observation of behavior is included, and underlies CA. Understood in another way, a functional analysis is performed to identify causal and non-causal relationships related to specific individual behaviors. This is because behavioral problems may vary from person to person, requiring a personalized approach.

The evidence supports the effectiveness of purely behavioral interventions such as CA in effectively addressing depressive symptoms, even in the long term. It is highlighted that CA has positive effects in improving mood and reducing depression. The benefits of this type of therapy lie in the modification of maladaptive behavioral patterns associated with the disorder and the gradual incorporation of healthier patterns into the individual's behavioral repertoire.

Behavioral Activation treatment is based on an ideographic model that focuses on analyzing and intervening in individual behavioral patterns in relation to the person's context. This involves promoting self-assessment of mood, establishing a hierarchy of tasks, and defining concrete goals. Thus, this type of exercise can be integrated into CA, enhancing its effectiveness and leading to a more rapid decrease in depression.

CONCLUSIONS

Behavioral activation therapy originates from and finds utility within the realm of second-generation cognitive behavioral therapy techniques. This review aims to ascertain the extent of behavioral activation therapy's efficacy in addressing depression through the lens of third-generation therapies. These approaches seek to gauge the viability and acceptance among users in alleviating or managing depressive symptoms. It's important to highlight that third-generation

therapies prioritize patient needs, making it clear that behavioral activation doesn't directly address clinical symptoms as defined by DSM-V and ICD-10.

The examined studies have provided evidence of enhancements in response patterns, centered around shifts in clinically significant symptoms. These symptoms encompass a range of emotional states such as hopelessness, abulia, hypoprosexia, dysphoria, apathy, bradilalia, alterations in vital rhythms, social isolation, and rumination, among others. These symptoms exhibit fluctuations in accordance with individualized factors and patient maintenance.

Ultimately, based on the scrutinized research, it's evident that behavioral activation holds significant promise as a treatment avenue for reducing depressive symptoms. This progress is achieved by cultivating novel habits and establishing them as effective coping mechanisms. This strategy hinges on the thoughtful scheduling of activities, tailored to individual needs and the user's current mood.

REFERENCES

1. García HB. Ciencia y Sociedad. Volumen XXXVII, Número 2 Abril-Junio 2012. La Depresión: Etiología Y Tratamiento. Ciencias Sociales. 2012;XXXVII (2):183-197.
2. Hurtado A, Calderón D. Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. Rev Méd Herediana. 2018;29(3):182.
3. Díaz LJ, Lio-Coo VT, Zerquera EU, Puebla RM, Darías IF, Monteagudo MC. Factores psicosociales de la depresión. Rev Cubana Med Milit. 2006;35(3):1-7.
4. Diaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Lationam Psiquit. 2012;11(3):106-115.
5. Ayuso-Mateos JL, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N, Chatterji S. From depressive symptoms to depressive disorders: The relevance of thresholds. Br J Psychiatry. 2010;196(5):365-371.
6. Botto A, Acuña J, Jiménez JP. La depresión como un diagnóstico complejo. Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas. Rev Med Chil. 2014;142(10):1297-1305.
7. Urbina JR, Flores J, García M, Torres L, Torrubias R. Síntomas depresivos en personas mayores. Prevalencia y factores asociados. Gac Sanit. 2007;21(1):37-42.

SYSTEMATIC REVIEW ON THE EFFICACY OF BEHAVIORAL ACTIVATION THERAPY

8. Vergel Hernández J, Barrera Robledo ME. Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? *Rev Méd Risaralda*. 2021;27(1):85-91.
9. Bernardi R, Defey D, Garbarino A, Tutté JC, Villalba L. Guía clínica para la psicoterapia. *Rev Psiquiatr Urug*. 2004;68(2):99-146.
10. Puerta JV, Padilla DE. Terapia cognitiva - conductual (TCC) como tratamiento para la depresión. *Duazary*. 2011;8(2):251-257.
11. Barraca Mairal J. Aplicación de la Activación Conductual en un Paciente con Sintomatología Depresiva. *Clin Salud*. 2010;21(2):183-197.
12. Bianchi J, Henao Á. Activación conductual y depresión: Conceptualización, evidencia y aplicaciones en Iberoamérica. *Terapia Psicológica*. 2015;33(2):69-80.
13. Martell R, Dimidjian S, Herman-Dunn R. Activación conductual para la depresión. *Una Guía Clínica. Papeles del Psicólogo*, 2014;35(3):3-13.
14. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-799.
15. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO Strategy for the Research Question. *Rev Latinoam Enferm*. 2007;15(3):1-4.
16. Wang X, Zhou X, Yang H. Guided self-help behavioral activation intervention for geriatric depression: Protocol for pilot randomized controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2020;9(9):1-7.
17. D'Elia A, Bawor M, Dennis BB, Bhatt M, Litke K, McCabe K, et al. Feasibility of behavioral activation group therapy in reducing depressive symptoms and improving quality of life in patients with depression: The BRAVE pilot trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6(1):1-11.
18. Averill IRE, Beaglehole B, Douglas KM, Jordan J, Crowe MT, Inder M, et al. Activation therapy for the treatment of inpatients with depression - Protocol for a randomised control trial compared to treatment as usual. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):1-12.
19. Euteneuer F, Dannehl K, Del Rey A, Engler H, Schedlowski M, Rief W. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: An exploratory randomized controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2017;7(5):1-10.
20. Arjadi R, Nauta MH, Scholte WF, Hollon SD, Chowdhary N, Suryani AO, et al. Guided Act and Feel Indonesia (GAF-ID) - Internet-based behavioral activation intervention for depression in Indonesia: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):1-10.
21. Collado A, Calderón M, MacPherson L, Lejuez C. The Efficacy of Behavioral Activation Treatment among Depressed Spanish-Speaking Latinos. *J Consult Clin Psychol*. 2016;84(7):651-657.
22. Fu Z, Burger H, Arjadi R, Nauta MH, Bockting CLH. Explaining the Efficacy of an Internet-Based Behavioral Activation Intervention for Major Depression: A Mechanistic Study of a Randomized-Controlled Trial. *Clin Psychol Eur*. 2021;3(3).
23. Paul M, Bullock K, Bailenson J. Virtual reality behavioral activation as an intervention for major depressive disorder: Case report. *JMIR Ment Health*. 2020;7(11):1-13.
24. Huys QJM, Russek EM, Abitante G, Kahnt T, Gollan JK. Components of Behavioral Activation Therapy for Depression Engage Specific Reinforcement Learning Mechanisms in a Pilot Study. *Computational Psychiatry*. 2022;6(1):238.
25. Barraca Mairal J. Aplicación de la Activación Conductual en un Paciente con Sintomatología Depresiva. *Clin Salud*. 2010;21(2):183-197.
26. Colombo D, Suso-Ribera C, Ortigosa-Beltrán I, Fernández-Álvarez J, García-Palacios A, Botella C. Behavioral Activation through Virtual Reality for Depression: A Single Case Experimental Design with Multiple Baselines. *J Clin Med*. 2022;11(5).
27. Wright K, Mostazir M, Bailey E, Dunn BD, O'Mahen H, Sibsey M, et al. Adapted Behavioural Activation for Bipolar Depression: A Randomised Multiple Baseline Case Series. *Brain Sci*. 2022;12(10).
28. Romero Gamero R, Poves Oñate S, Vucinovich N. Terapia de activación conductual para la depresión: aplicación a un paciente con esquizofrenia paranoide. *Análisis y Modificación de Conducta*. 2011;37(155-156):65-75.
29. Martínez Vispo C, López Durán A, Becoña E. Activación conductual para el abandono del tabaco en una persona con depresión: un estudio de caso. *Información Psicológica*. 2019:71-87.
30. Gálvez ALB, Erazo LR, Lugo-González IV. The brief behavioral activation therapy for depression in women with breast cancer: Clinical cases. *Psicooncología (Pozuelo de Alarcon)*. 2020;17(2):387-400.
31. Jelinek L, Arlt S, Moritz S, Schröder J, Westermann S, Cludius B. Brief web-based intervention for depression: Randomized controlled trial on behavioral activation. *J Med Internet Res*. 2020;22(3):1-16.
32. Ayudhaya WSN, Pityaratstian N, Jiamjarasrangsi W. Effectiveness of behavioral activation in treating Thai older adults with subthreshold depression residing in the community. *Clin Interv Aging*. 2020;15:2363-2374.
33. Dimidjian S, Goodman SH, Sherwood NE, Simon GE, Ludman E, Gallop R, et al. A Pragmatic Randomized Clinical Trial of Behavioral Activation for

- Depressed Pregnant Women. *J Consult Clin Psychol*. 2017;85(1):26-36.
34. Szuhany KL, Otto MW. Efficacy evaluation of exercise as an augmentation strategy to brief behavioral activation treatment for depression: A randomized pilot trial. *Cogn Behav Ther*. 2020;49(3):228-241.
 35. Crits-Christoph P, Goldstein E, King C, Jordan M, Hill S, Hill L, et al. Disorder in a Community Mental Health Setting. 2022;52(1):39-52.
 36. Sun Q, Xu H, Zhang W, Zhou Y, Lv Y. Behavioral Activation Therapy for Subthreshold Depression in Stroke Patients: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2795-2805.
 37. Collado A, Long KE, MacPherson L, Lejuez CW. The efficacy of a behavioral activation intervention among depressed US Latinos with limited English language proficiency: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;15(1):1-11.
 38. Lambert JD, Greaves CJ, Farrand P, Price L, Haase AM, Taylor AH. Web-based intervention using behavioral activation and physical activity for adults with depression (the emotion study): Pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2018;20(7):1-15.
 39. Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Gallop RJ, et al. Randomized Trial of Behavioral Activation, Cognitive Therapy, and Antidepressant Medication in the Prevention of Relapse and Recurrence in Major Depression. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(3):468-477.
 40. Hoddy RL, Unitaria C, Saratoga U de la 'Fe' y la 'Creencia'. 2004;8(1):1-7.
 41. Guía Clínica U. Activación conductual para la depresión. 2013.
 42. Kaholokula JK, Godoy A, O'Brien WH, Haynes SN, Gavino A. Análisis funcional en evaluación conductual y formulación de casos clínicos. *Clín Salud*. 2013;24:117-127.
 43. Virués-Ortega J. Functional analysis in behavior therapy: Behavioral foundations and clinical application I. *Internat J Clin Health Psychol*. 2003;(5).
 44. Pérez Álvarez M. La Activación Conductual y La Desmedicalización de La Depresión. *Papeles del Psicólogo*. 2007;28(2):97-110.
 45. Barraca Mairal J. Aplicación de la Activación Conductual en un Paciente con Sintomatología Depresiva. *Clín Salud*. 2010;21(2):183-197.
 46. Fernández G, Theoduloz AM. Eficacia de la Activación Conductual para el tratamiento de la depresión.
 47. Pérez E, Cervantes V, Hijuelos N, Pineda JC, Salgado H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *Rev Bioméd*. 2017;28(2):73-89.

A case report on attempted suicide by self-slitting resulting in laryngeal fracture

Reporte de un caso de intento de suicidio por autocorte con resultado en fractura laríngea

Muhammad Fadjar Perkasa

SUMMARY

Introduction: Laryngeal fractures cause significant problems with airway patency, vocal production, and swallowing function. The mechanism of injury can be sharp or blunt and can occur in the supraglottic, glottic, or infraglottic regions. Blunt external trauma to the neck caused by motor vehicle accidents, sports-related trauma, assault, and strangulation are the most frequent causes of laryngeal ruptures and fractures. Penetrating trauma is the second leading cause, often due to gunshot or stab wounds to the neck. The immediate goal in patients presenting to the emergency department with laryngeal rupture is to secure the airway. One of the indications for tracheostomy placement includes acute respiratory failure with the need for prolonged mechanical ventilation. **Case report:** A 64-year-old male patient presented with an open wound on the front neck after a suicide attempt using a machete. The patient was referred to our hospital after receiving first aid at a local hospital.

There was a \pm 8 cm long transverse open wound on the front of the neck with exposed laryngeal structures and active bleeding at the wound site. The patient was rushed to the operating room to perform a tracheostomy and stop the source of bleeding. The patient's condition was stable during treatment. **Conclusion:** Laryngeal fracture is a rare but potentially life-threatening traumatic injury. Maintaining airway patency is the main goal of laryngeal rupture management. In this patient, the laryngeal fracture occurred due to direct sharp trauma. An emergency tracheostomy was performed immediately to maintain the patient's airway and prevent aspiration of the patient.

Keywords: Attempted suicide, self-slitting, laryngeal fracture.

RESUMEN

Introducción: Las fracturas laríngeas causan problemas significativos con la permeabilidad de las vías respiratorias, la producción vocal y la función de deglución. El mecanismo de lesión puede ser agudo o contundente y puede ocurrir en las regiones supraglótica, glótica o infraglótica. Los traumatismos externos cerrados en el cuello causados por accidentes automovilísticos, traumatismos relacionados con deportes, agresiones y estrangulamientos son las causas más frecuentes de rupturas y fracturas laríngeas. El traumatismo penetrante es la segunda causa principal, a menudo debido a heridas de bala o de arma blanca en el cuello. El objetivo inmediato en los pacientes que acuden al servicio de urgencias con rotura laríngea es asegurar la vía aérea. Una de las indicaciones para la colocación de traqueostomía incluye insuficiencia respiratoria aguda con necesidad

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.22>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8861-1476>

Department of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery
Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

Corresponding author: Muhammad Fadjar Perkasa
E-mail: perkasa715@gmail.com

Recibido: 27 de febrero 2023
Aceptado: 23 de junio 2023

*de ventilación mecánica prolongada. **Caso clínico:** Paciente masculino de 64 años que presenta una herida abierta en la nuca posterior a un intento de suicidio con machete. El paciente fue remitido a nuestro hospital después de recibir primeros auxilios en un hospital local. Había una herida transversal abierta de ± 8 cm de largo en la parte frontal del cuello con estructuras laríngeas expuestas y sangrado activo en el sitio de la herida. El paciente fue trasladado de urgencia al quirófano para realizar la traqueotomía y detener el origen del sangrado. La condición del paciente fue estable durante el tratamiento. **Conclusión:** La fractura de laringe es una lesión traumática rara pero potencialmente mortal. Mantener la permeabilidad de las vías respiratorias es el principal objetivo del tratamiento de la rotura laríngea. En este paciente, la fractura de laringe se produjo debido a un traumatismo cortopunzante directo. Inmediatamente se realizó una traqueotomía de emergencia para mantener la vía aérea del paciente y evitar la aspiración del paciente.*

Palabras clave: Intento de suicidio, autocorte, fractura de laringe.

INTRODUCTION

Laryngeal fracture is a rare traumatic injury with a high mortality rate. The incidence of laryngeal rupture is reported to be 1: 30 000 patients presenting to the emergency department (1). Laryngeal fractures cause significant problems with airway patency, vocal production, and swallowing function. The trauma process can be sharp or blunt. Penetrating trauma is the main cause of the sharp type of trauma, while blunt external trauma often occurs because of motor vehicle accidents (2,3).

Patients with prolonged depression tend to commit suicide. With the use of sharp objects, the person will make a trial slice on a vital part of the body that is easily accessible to find the least painful slice point (4). Traditional methods are often found in suicides using sharp weapons and slicing the neck. Another common location is the wrist or foot (4,5).

Signs indicating laryngeal injury are crepitus in the tracheolarynx, pain, voice changes (dysphonia), difficulty swallowing (dysphagia, odynophagia), haemoptysis, skin emphysema, and respiratory distress (dyspnoea) (6). Airway obstruction can be caused by oedema, haemorrhage, and injury to the vocal cords or recurrent laryngeal nerve (6,7). Ruptures of the mucosa and laryngeal wall cause emphysema of the scalp and nuchal region, with or without pneumomediastinum and pneumothorax. Injury can also lead to the creation of a tracheoesophageal fistula (7).

The main priority in the management of laryngeal trauma is to maintain the patient's airway patency (8,9). Measures that can be taken include endotracheal intubation and tracheostomy surgery (8). Once the airway is secured, anatomical reconstruction of the larynx is performed (3). Non-displaced laryngeal fractures usually do not require operative treatment, but displaced fractures should undergo open reduction internal fixation (ORIF) (5).

CASE REPORT



Figure 1. AP-lateral cervical x-ray showed a soft tissue defect at the anterior part of the neck (red arrow).

A CASE REPORT ON ATTEMPTED SUICIDE

A 64-year-old male patient presented with an open wound on the front neck after a suicide attempt using a machete. The patient was referred to our hospital after receiving first aid at a local hospital. There was a \pm 8 cm long transverse open wound on the front of the neck with exposed laryngeal structures and active bleeding at the wound site. The radiological X-ray of the neck from the local hospital showed a soft tissue defect

in the anterior soft tissue of the neck with thyroid cartilage fracture and cervical emphysema.

The patient was immediately taken to the operating room to perform a tracheostomy and stop the source of bleeding. The patient was evaluated in the intensive care unit (ICU) after the surgery was completed. The patient's condition was stable during treatment.

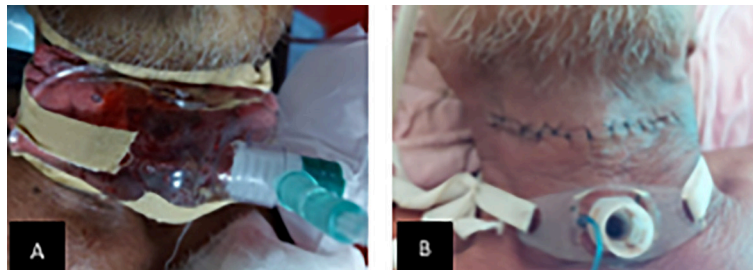


Figure 2. Clinical pictures of a patient with an open wound on the anterior neck with active hemorrhage (A), after tracheostomy and wound suturing (B).

Emergency tracheostomy was performed, with tube insertion at the second and third tracheal rings. After airway patency was assured, the bleeding source was stopped, and suturing was performed on the anterior neck wound defect. The patient was admitted to the ICU after surgery. The patient's condition was stable, airway patency was adequate, and no secondary bleeding occurred. The patient received broad-spectrum antibiotics, analgesics, and tetanus prophylaxis, and food was given through a nasogastric tube. The Psychiatry diagnosis was major depression with psychotic symptoms and treated with risperidone, chlorpromazine, and fluoxetine given orally through a nasogastric tube. The duration of hospitalization was 5 days, and the patient could continue treatment in the outpatient setting.

DISCUSSION

Laryngeal fractures are injuries that involve mucosal injury, fracture, or dislocation and have a mortality rate of 17.9 % (1). The mechanism of sharp trauma is most often due to penetration of

a sharp object, such as a gunshot or stab wound to the neck (3). Meanwhile, blunt trauma that causes laryngeal fractures is usually the result of a collision during a motorbike accident or an entanglement in the neck (2).

People with depression tend to commit suicide, and one way is to slice vital parts of the body using sharp weapons (4). In right-handed people who attempt suicide with a sharp weapon, the location of the wound is usually heavier on the left side. The opposite occurs in people who are left-handed (5). This patient had a history of depression and attempted suicide by cutting his neck using a sharp weapon (machete). There was an open wound on the front of the neck suggesting a larger left-sided defect than the other side.

CT scan of the neck is considered the gold standard for diagnosing laryngeal fractures. In addition to CT scan examination, endoscopy also provides useful information about the location and extent of the injury (10). A cervical X-ray may be an option if the local hospital does not have adequate radiological examinations. A plain X-ray of the patient's neck from the local hospital

showed a thyroid cartilage fracture and soft tissue defect in the anterior colli with emphysema.

The main therapy for laryngeal fractures is to maintain airway patency (8,9). Methods that can be used are endotracheal tube insertion, tracheostomy, or cricothyroidotomy if in an emergency airway condition (9). In this patient, an emergency tracheostomy was performed immediately to resolve airway obstruction and prevent aspiration. Once the airway is secured, laryngeal reconstruction using a mini plate can be performed as reported by Qiu et al. (2022) (3).

CONCLUSION

Although rare, laryngotracheal sharp trauma has a high mortality rate. Airway obstruction and aspiration are complications that can cause death to the patient, so early diagnosis and management are essential to avoid these conditions. Emergency tracheostomy as in this case should be performed immediately to maintain the patient's airway patency.

REFERENCES

1. Schaefer N, Griffin A, Gerhardy B, Gochee P. Early recognition and management of laryngeal fracture: A case report. *Ochsner J.* 2014;14(2):264-265.
2. Khalid N, Bilal M, Umer M. Non-Traumatic Laryngeal Fractures: A Systematic Review. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2021;59(1):65-75.
3. Qiu ZH, Zeng J, Zuo Q, Liu ZQ. External penetrating laryngeal trauma caused by a metal fragment: A Case Report. *World J Clin Cases.* 2022;10(4):1394-1400.
4. Adoga AA, Ma'an ND, Embu HY, Obindo TJ. Management of suicidal cutthroat injuries in a developing nation: three case reports. *Cases J.* 2010;3:65.
5. Carroll R, Thomas KH, Bramley K, Williams S, Griffin L, Potokar J, Gunnell D. Self-cutting and risk of subsequent suicide. *J Affect Disord.* 2016;192:8-10.
6. Shaker K, Winters R, Jones EB. Laryngeal Injury. 2022. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
7. Jalisi S, Zoccoli M. Management of laryngeal fractures—a 10-year experience. *J Voice.* 2011;25(4):473-479.
8. Buch K, Takumi K, Curtin HD, Sakai O. CT-based assessment of laryngeal fracture patterns and associated soft tissue abnormality. *Eur Radiol.* 2021;31(7):5212-5221.
9. Elias N, Thomas J, Cheng A. Management of Laryngeal Trauma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2021;33(3):417-427.
10. DePorre AR, Schechtman SA, Hogikyan ND, et al. Airway Management and Clinical Outcomes in External Laryngeal Trauma: A Case Series. *Anesth Analg.* 2019;129(2): e52-e54.

Endoscopic dacryocystorhinostomy as treatment for lacrimal pathway obstructions: Serial case reports

Dacriocistorrinostomía endoscópica como tratamiento de las obstrucciones de la vía lagrimal: presentación de serie de casos

Muhammad Fadjar Perkasa¹, Cita Nurinsani Akhmad²

SUMMARY

Introduction: *The lacrimal system is an important system for maintaining the normal condition of the ocular surface. Obstruction of the lacrimal duct can lead to inflammation and accumulation of debris and pathogens such as bacteria or fungi in the lacrimal sac and then cause dacryocystitis. This disease is often found in children or adults over 40 years of age, especially women with a peak incidence at the age of 60 to 70 years. Complaints usually include eye discomfort and redness accompanied by excessive tears. The diagnosis can be made based on physical examination, staining tests, and imaging photographs, such as dacryocystography, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). Management of dacryocystitis is conservative, supportive, and surgical with an open or endonasal approach. Serial case report:* *Three cases of dacryocystitis with various*

lacrimal pathway obstructions were reported. The patients generally complained of a lump on the medial part of the eye accompanied by hyper lacrimation without visual disturbance. Two cases were reported with pus and blood discharge from the lump. All cases underwent endoscopic dacryocystorhinostomy with silicone stenting. Conclusion: *Dacryocystitis is a rare case and requires appropriate and adequate management. Endoscopic dacryocystorhinostomy gives satisfactory results with a rare recurrence rate. In addition, endoscopic dacryocystorhinostomy has cosmetic advantages when compared to external dacryocystorhinostomy.*

Keywords: *Endoscopic dacryocystorhinostomy, therapy, lacrimal pathway obstruction, case series.*

RESUMEN

Introducción: *El sistema lagrimal es un sistema importante para el mantenimiento del estado normal de la superficie ocular. La obstrucción del conducto lagrimal puede provocar inflamación y acumulación de desechos y patógenos como bacterias u hongos en el saco lagrimal y luego causar dacriocistitis. Esta enfermedad se encuentra a menudo en niños o adultos mayores de 40 años, especialmente en mujeres con un pico de incidencia a la edad de 60 a 70 años. Las quejas suelen incluir molestias en los ojos y enrojecimiento acompañados de lágrimas excesivas. El diagnóstico se puede hacer con base en el examen físico, las pruebas de tinción y las fotografías de imágenes, como la dacriocistografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN). El manejo de la dacriocistitis es conservador, de apoyo*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.23>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8861-1476>¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3144-1447>²

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery
Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

Corresponding author: Muhammad Fadjar Perkasa
E-mail: perkasa715@gmail.com

Recibido: 27 de febrero 2023

Aceptado: 20 de junio 2023

y quirúrgico con abordaje abierto o endonasal. **Reporte de caso serial:** *Se reportaron tres casos de dacriocistitis con varias obstrucciones de la vía lagrimal. Los pacientes generalmente se quejaban de un bulto en la parte medial del ojo acompañado de hiperlagrimeo sin alteración visual. Se informaron dos casos con pus y secreción de sangre del bulto. En todos los casos se realizó dacriocistorrinostomía endoscópica con stent de silicona. Conclusión:* *La dacriocistitis es un caso raro y requiere un manejo apropiado y adecuado. La dacriocistorrinostomía endoscópica da resultados satisfactorios con una rara tasa de recurrencia. Además, la dacriocistorrinostomía endoscópica tiene ventajas cosméticas en comparación con la dacriocistorrinostomía externa.*

Palabras clave: *Dacriocistorrinostomía endoscópica, terapia, obstrucción de la vía lagrimal, serie de casos.*

INTRODUCTION

Dacryocystitis is a bacterial or fungal infection of the nasolacrimal sac, caused by obstruction of the nasolacrimal duct and tear stasis in the lacrimal drainage system (1). Anatomical variations, abnormal structure of the lacrimal system, and other abnormalities such as nasal septal deviation, nasal polyps, or allergic rhinitis make a person more susceptible to dacryocystitis (2).

Dacryocystitis can be caused by both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Gram-positive bacteria *Staphylococcus aureus* is the main cause of infection in acute dacryocystitis, while Coagulase Negative-Staphylococcus is the main cause of infection in chronic dacryocystitis (3). The primary etiology of dacryocystitis is an obstruction of the nasolacrimal duct which invites a secondary etiology of infection (4,5). There are 3 stages of secretion formation in dacryocystitis. This can be recognized by massaging the lacrimal sac. These stages include obstruction, infection, and cicatricial stages (5).

The diagnosis of dacryocystitis can be established from the examination of staining tests, such as the Fluorescence Test and the Jones Test (1,2,6). Dacryocystography is the administration of radioopaque contrast with images taken to confirm the exact location of lacrimal drainage obstruction (6). Computed tomography (CT) and magnetic resonance

imaging (MRI) are chosen as additional examinations especially when abnormalities in the paranasal sinuses or lacrimal sacs are suspected (7).

Approach to dacryocystorhinostomy (DCR) through two methods, namely external DCR (EXT-DCR) and endoscopic DCR (EN-DCR) (7,8). The action performed in the EN-DCR method is through the nasal cavity using a nasal endoscope (8). The EN-DCR approach has several advantages when compared to EXT-DCR. The advantages are minimal trauma and no scarring in the facial area, less interference with the lacrimal pump function, and simpler, easier, and faster action (9,10). Here, three cases of dacryocystitis with various obstruction locations in the lacrimal pathway are reported which were successfully treated with endoscopic dacryocystorhinostomy.

CASE REPORT

CASE I

A 30-year-old woman was consulted by an ophthalmologist with a chief complaint of frequent tears from the right eye for the last 2 months accompanied by pus and blood discharge. The lump feels painful when pressed. The patient has received therapy ophthalmologist for 2 weeks, but there has been no improvement.

Physical examination revealed a soft lump on the right media canthus which was slightly painful when pressed. The visual acuity of both eyes was 20/25, and the motion of the eyeballs was within normal limits. Anterior rhinoscopy, otoscopy, and pharyngoscopy revealed no abnormalities.

Dacryocystography showed obstruction of the lacrimal canaliculus superior et inferior oculi dextra. From the results of the history, physical examination, and supporting examinations obtained, a diagnosis of dacryocystitis was concluded, then surgery was planned for EN-DCR.

The patient was seen one week after surgery in the outpatient department. The patient did not complain of any significant symptoms in the eyes or nose. There was no lump in the media canthus area, and the stents were well placed.

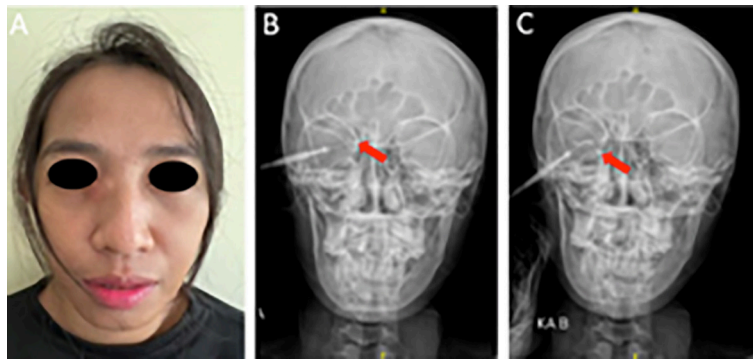


Figure 1. (A) Clinical picture of the patient, (B, C) Fistulography; complete obstruction at the level of the lacrimal canal dextra (red arrow).

CASE II

The Ophthalmology Department consulted a 28-year-old man with a chief complaint of

frequent white discharge in the media canthus of the left eye for about 1 year accompanied by a small lump and pain.

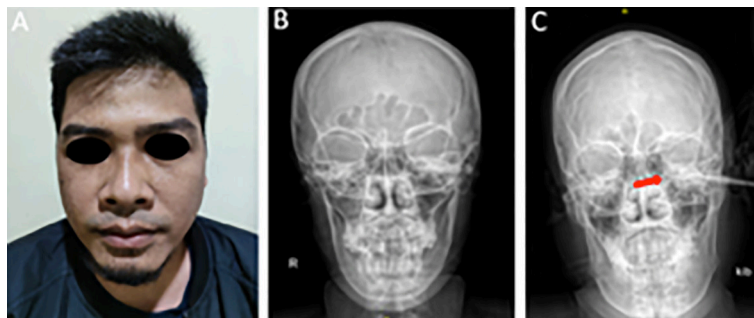


Figure 2. (A) Clinical picture of the patient, (B, C) Fistulography; obstruction of the inferior lacrimal canal sinistra (red arrow).

Physical examination showed a small lump with soft consistency on the inferior canthus media of the left eye accompanied by whitish secretion when the lump was pressed. The visual examination in both eyes was 20/20, and the motion of the eyeballs was within normal limits. Anterior rhinoscopy, otoscopy, and pharyngoscopy examination revealed no abnormalities.

Dacryocystography showed obstruction of the inferior lacrimal canaliculus oculi sinistra. From the results of the history and physical examination and additional examinations obtained, a diagnosis

of dacryocystitis was concluded, then surgery was planned with the ophthalmologist for EN-DCR.

The patient was given board-spectrum antibiotics and analgesics after surgery. The patient was discharged two days later and can continue to control at the outpatient clinic.

CASE III

The patient was consulted by an ophthalmologist with chief complaints of discomfort in the left eye accompanied by excessive tears.

Complaints began to be felt since experiencing a traffic accident about 2 years ago. At that time, the patient underwent ORIF surgery to treat multiple maxillofacial fractures.

Physical examination showed a lump in the lacrimal sac and hypersecretion in the left eye. The

visual acuity was 20/25 in the left eye and 20/50 in the right eye. The face appeared asymmetrical, the right media canthus angle was reduced, and malar flattening, and nasal deviation to the left. Nasal endoscopic examination showed deviated septum and conchal hypertrophy narrowing the nasal cavity and osteomeatal complex.

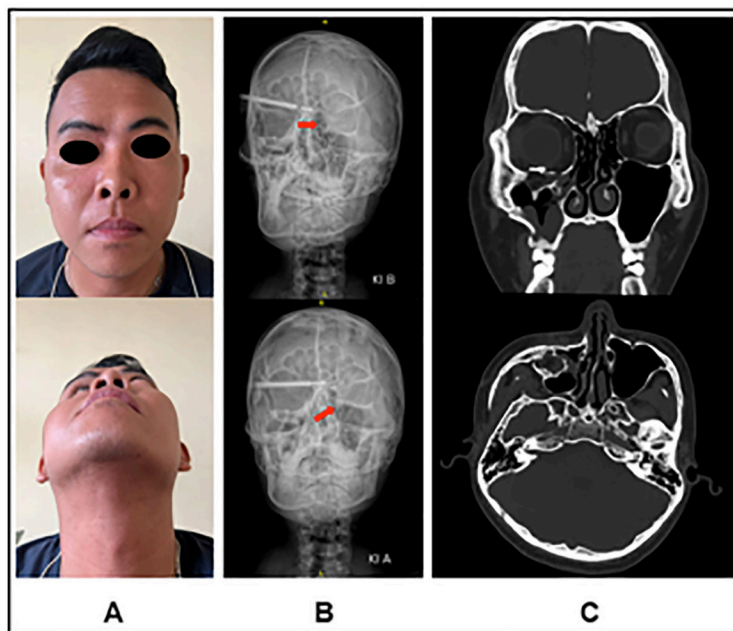


Figure 3. (A) Clinical pictures showed facial asymmetry and malar flattening (B) Fistulography with obstruction of the sinistra lacrimal sac (red arrow), (C) Non-contrast CT scan with an old fracture on the superior and inferior walls of the orbita, zygoma arch, nasal os, septal deviation, and lateral wall of the maxilla.

The results of dacryocystography showed obstruction of the lacrimal sac oculi sinistra. Non-contrast CT-Scan with multiple fractures of the orbital wall, maxillary wall, zygoma arch, nasal bone, and type III septal deviation. From the results of the examinations, a diagnosis of traumatic dacryocystitis was concluded, and joint surgery with the ophthalmologist was planned for EN-DCR.

The patient was seen in the outpatient clinic one week after surgery, and the results were satisfactory. It was planned to remove the silicone stent 3 months later.

DISCUSSION

Common complaints felt by patients are discomfort in the eyes, redness accompanied by hypersecretion, and lumps in the cantus media (1,2). According to Linberg and McCormick, the classification of nasolacrimal duct obstruction is divided into primary and secondary. Primary dacryocystitis is caused by inflammation or fibrosis without a known cause, with an incidence ratio of 3:1 in young adult women compared to older ones. Secondary dacryocystitis is caused by inflammation

ENDOSCOPIC DACRYOCYSTORHINOSTOMY

and fibrosis with causes such as infection, inflammation, neoplasm, trauma, or mechanical factors (4,10).

The primary aetiology of dacryocystitis is an obstruction of the nasolacrimal duct which invites a secondary aetiology of infection (8). Most cases of nasolacrimal duct obstruction are found in old age, usually as a result of chronic mucosal degeneration, ductal stenosis, tear stagnancy, and bacterial overgrowth (4). The most commonly isolated gram-positive organisms are *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*, while the most commonly found gram-negative organisms from bacterial isolation results are: *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium*, *Haemophilus influenza* (3).

A staining test was performed to see the patency of the lacrimal drainage (1,2,6). The fluorescent test uses 1 %-2 % fluorescent which is dripped on both conjunctival fornices, where in normal conditions within 5-10 minutes the dye

will no longer appear (6). Dacryocystography is the act of administering radioopaque contrast by injection (ethiozed oil) into the canaliculi and then taking pictures. It is indicated to confirm the exact location of lacrimal drainage obstruction for surgery (6). Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are chosen as additional investigations in lacrimal obstruction, especially when abnormalities in the paranasal sinuses or lacrimal sacs are suspected (7).

A dacryocystorhinostomy (DCR) is a procedure that creates an opening in the wall of the nasolacrimal duct so that there is a direct connection between the tear drainage system and the nasal cavity (7,8). In the past, DCR was an external surgical procedure with an approach through the skin near the bridge of the nose. This technique can be performed by making a passageway from the lateral wall of the nasal cavity to the nasolacrimal duct to create a direct connection between the two, known as the Toti procedure (7).

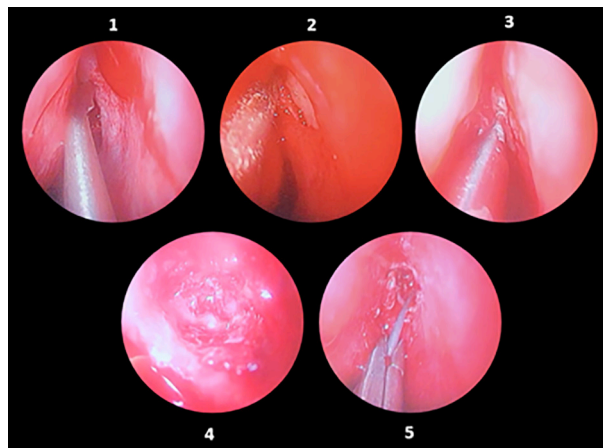


Figure 4. EN-DCR procedure. (1) Incision at the anterior maxillary line. (2) Elevate the mucosa up to the lacrimal bone. (3,4) Drill the lacrimal bone until the lacrimal sac is exposed. (5) Stenting of the lacrimal punctum by the ophthalmologist.

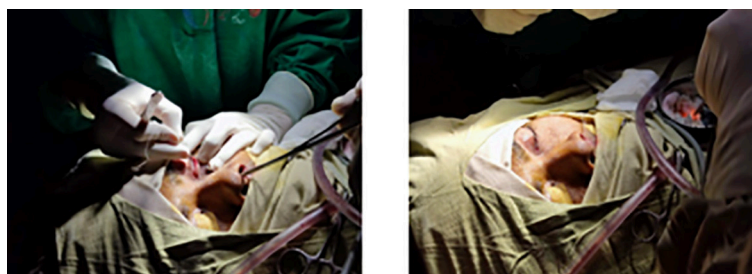


Figure 5. Silicone stenting of the lacrimal punctum to maintain lacrimal drainage patency.

The endonasal dacryocystorhinostomy (EN-DCR) method is the first choice and primary procedure performed in patients with acute dacryocystitis. The main reason for this is that this method is able to demonstrate adequate and sustained abscess flow from the lacrimal system, which will accelerate the recovery process from inflammation and symptoms previously experienced by the patient (9,10). Postoperative care is very important to avoid failure and reduce the recurrence rate. Some of the things that must be followed up on postoperatively are the silicone stents that have been installed, the nasal cavity, and other complaints that arise postoperatively (10). The installed silicone stent is maintained for 3 months to prevent recurrence (9).

CONCLUSION

The endoscopic internal approach gives excellent results and is aesthetically more favorable than the external approach. In all three cases, endoscopic dacryocystorhinostomy with silicone stenting was performed and the results were satisfactory.

REFERENCES

1. Janson B, Idrees S. Dacryocystitis. In Schmidt-Erfurth, U, Kohnen T, editors. *Encyclopedia of Ophthalmology*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69000-9_723
2. Gilliland GD. Dacryocystitis. In: *Medscape (internet). Drugs & Diseases Ophthalmology*. 2022.
3. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Maneksha V, Shivakumar C, Nithya V, Mittal S. Comparative bacteriology of acute and chronic dacryocystitis. *Eye (Lond)*. 2008;(7):953-960.
4. American Academy of Ophthalmology. Abnormalities of the Lacrimal Secretory and Drainage Systems. In *Orbit, Eyelids, and Lacrimal System*. 2014-2015.p.249-273
5. Pornpanich K, Luemsamran P, Leelaporn A, Santisuk J, Tesavibul N, Lertsuwanroj B, et al. Microbiology of primary acquired nasolacrimal duct obstruction: Simple epiphora, acute dacryocystitis, and chronic dacryocystitis. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:337-342.
6. Riordan E, dan Whitcher P, Lids JP. Lacrimal Apparatus & Tears. In *Vaughen General Ophthalmology*. 17th edition. London: Mc. Graws Hill; p.86-88.
7. Ali MJ, Naik MN, Honavar SG. External dacryocystorhinostomy: Tips and tricks. In: *Oman J*, editor. *Ophthalmol*. 2012;5(3):191-195.
8. Pitts Crick R, Peng Tee K. Watering Eyes. In: *A Textbook of Clinical Ophthalmology*. 3rd edition. Singapore: World Scientific Publishing; 2003.p.209-215.
9. Ullrich K, Malhotra R, Patel BC. Dacryocystorhinostomy. In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
10. Tisno Nurladira S. Management of Dacryocystitis. *J Med Hutama*. 2021;3(01):1468-1474.

Hablemos de honorarios médicos en la publicidad de las redes sociales

Let's talk about medical fees in social media advertising

Germán Rojas Loyola¹

RESUMEN

La mención explícita de honorarios en la publicidad de algunos médicos en las redes sociales es un grave problema que afecta a la profesión médica y a los pacientes. En una simple búsqueda de Instagram o Facebook se tomaron dieciséis imágenes publicitarias. En ellas se identificó el problema y se describieron las estrategias de Marketing utilizadas en conflicto con el «valor» del acto médico. El Código de Deontología Médica señala que esta conducta está expresamente reñida con las normas de la ética médica (artículo 28.c); sin embargo, se requiere deliberar sobre el tema para hacer visible el problema y mostrar salidas óptimas que ayuden al médico al logro progresivo de su autonomía moral.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.24>

ORCID: 0000-0003-2681-7871

¹Especialista en Pediatría y Puericultura. Magister Scientiarum en Bioética. Doctorando en Ciencias de la Salud de la Universidad de Castilla-La Mancha. Miembro Titular de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Miembro de Número del Centro Nacional de Bioética. Invitado de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina.

Correspondencia: Germán Rojas Loyola
Calle Doctor Muñoz Urra 22. Talavera de la Reina. Código Postal: 45600. Provincia de Toledo. España. Cel: +34 613183766.
E-mail: grojasloyola@gmail.com

Recibido: 28 de julio 2023
Aceptado: 14 de agosto 2023

Palabras clave: Marketing, Publicidad, Acto médico, Deontología, Deliberación

SUMMARY

The explicit mention of fees in the advertising of some doctors on social networks is a serious problem that affects the medical profession and patients. In a simple Instagram or Facebook search, sixteen advertising images were taken. In them, the problem was identified, and the Marketing strategies used in conflict with the «value» of the medical act were described. The Code of Medical Ethics indicates that this conduct is expressly at odds with the rules of medical ethics (article 28.c); however, it is necessary to deliberate on the subject to make the problem visible and show optimal solutions that help the doctor to progressively achieve his moral autonomy.

Keywords: Marketing, advertising, medical act, deontology, deliberation.

INTRODUCCIÓN

La mención explícita de honorarios en la publicidad de algunos médicos en las redes sociales, es un grave problema moral que afecta a la profesión médica y a los pacientes. En una simple búsqueda de Instagram o Facebook podemos tomar una muestra de imágenes y describir estrategias de *Marketing* que entran en conflicto con el «valor» del acto médico que se publicita.

Como expresó Araujo-Cuauro (1), la labor publicitaria tiene por un lado una intención o un propósito informativo y, por otro, una intención instrumental de tipo comercial o económico. La publicidad tiene como principio y fin al ser humano, y por tanto debe saber convencer, inducir o persuadir de manera sensata, pero nunca debe pretender engañar o coaccionar. La magnitud sublime y técnica de la publicidad médica deben estar siempre sujetas al entorno legal y al ético-moral.

El Código de Deontología Médica (CDM) de Venezuela señala en el artículo 28.c. que «Están expresamente reñidos con las normas de ética, los anuncios que prometan la prestación de servicios gratuitos, o los que, explícitamente, mencionen tarifas de honorarios» (2). Esta norma sigue vigente en la Deontología comparada. El reciente CDM de España (3) expresa en su artículo 93 que «es contraria a la Deontología Médica la captación de clientes mediante el uso de publicidad en la que figuren precios de asistencia». Este es un principio absoluto dentro de la profesión médica.

Se requiere deliberar sobre este problema. Para empezar, es necesario comprender el hecho de la conectividad en el país, que definirá las características del público objetivo de cualquier estrategia de mercadeo digital y al mismo tiempo, explicar los conceptos básicos del mercadeo y la publicidad, así como el «valor» del acto médico en la publicidad sanitaria.

Penetración de internet y redes sociales en Venezuela

Uno de los reportes que desde el año 2016 muestra la penetración y usos de internet en el país (Tendencias digitales, 2022), señaló que el internet tiene penetración en el 73 % de la población (aproximadamente 19,9 millones de hab.), que 53 % de los usuarios de internet se ubican en tres regiones: capital, zuliana y central; 68 % se encuentra entre los 18 a 49 años de edad, el 26 % entre los 7 a 17 años y 84 % de los internautas pertenecen a los estratos sociales D y E; sin embargo, la mayor penetración está en los estratos ABC. Igualmente, que los medios digitales más utilizados por estos grupos poblacionales son *WhatsApp* (62 %), *Facebook*

(58 %), *YouTube* (55 %), *Instagram* (39 %), *Twitter* (26 %), *TikTok* (20 %) y *Linkedin* (18 %) (4). Este hecho expone las características de un potencial «público objetivo» y los «medios digitales» para las estrategias de mercadeo de bienes y servicios.

Branding y Marketing médico

El *Branding* es el proceso de creación y desarrollo de una marca para darla a conocer ante una audiencia, por medio de su identidad corporativa, sus mensajes y su propósito. Con ello genera percepciones favorables para la decisión de compra de los consumidores, suscita valor en sus productos y se posiciona en el mercado (5). Una marca es más que el nombre, el término, símbolo o diseño o combinación de todos ellos; es la suma de los valores que promete un determinado resultado, incorpora los elementos intangibles que lo darán a conocer, lo identificarán y lo diferenciarán de la competencia, con la intención de crear una huella en la mente de las personas que permanezca y sea recordada, logrando una respuesta emocional a la imagen o al nombre de una empresa, producto o persona determinada (6).

El *Branding* evolucionó al *eBranding* cuando la construcción de la marca se empezó a realizar en los medios digitales, y sin perder de vista los medios convencionales. Aunque para algunos autores no exista diferencia entre la gestión de marca *online* u *offline*, se han señalado características diferenciales favorables al *eBranding* entre las que se mencionan: la capacidad de ser cuantificado, la interactividad con los usuarios, posibilidad de ser ubicado como información relacionada por cualquier *target* logrando tiempos más cortos en su posicionamiento; recordatorio de marca superior al 80 % al realizarse por un *click*; gestión dinámica al ser realizada en internet, logro de experiencias multisensoriales a través de los medios digitales; mayor accesibilidad desde cualquier lugar y en cualquier momento que decidan los usuarios; relación íntima de la marca con el usuario a través de un dispositivo electrónico personal; su capacidad de personalizar y moldear el contenido según las exigencias del usuario y el logro de una comunicación multicanal efectiva (7).

El concepto de marca en general fue aplicado en muchos sentidos a las personas desde un punto de vista constructivo. En el año 1997, Tom Peters (6) publicó el primer artículo donde exponía el concepto de *Personal Branding*, siendo el inicio del desarrollo de un método estructurado con la combinación de materias y participación de disciplinas ya existentes. La marca personal recoge la forma en cómo un individuo se presenta ante los demás y cuál es la huella que deja en ellos. Es la gestión y proyección de la imagen de este individuo, cómo lo perciben y los vínculos de naturaleza emocional que pueda ser capaz de generar en su relación con las personas. La finalidad es potenciar aquello que permita posicionarlo como un referente, identificando y comunicando las características que hacen a las personas relevantes, diferentes y visibles. A través de la comunicación de sus valores y habilidades las personas pueden transmitir aquello que son y cómo desean ser vistas por los demás. Estos atributos y características personales deben materializarse en una propuesta de valor. La marca personal permite definir el *Personal Branding* como una emoción que se genera en la mente de los demás que, gracias al autoconocimiento, la visibilidad y la diferenciación personal se materializa en una propuesta de valor (8).

Los componentes de marca y persona no se pueden separar, el *Personal Branding* es el proceso en el que esos elementos se combinan eficazmente siendo la marca personal el resultado del mismo (6). Este proceso se ha aplicado también a los profesionales de la medicina e instituciones sanitarias en el llamado *Medical Branding*. Quienes se dedican a realizar consultorías certificadas se denominan *Brand Manager* y *Medical Brand Manager*.

Para el Médico, el *Medical Branding* se relaciona con el proyecto de construcción de una marca personal que, como profesional sanitario, define su misión y visión (su identidad). Además, su imagen personal por medio de su logo, colores, la tipografía entre otras características; a través de los medios apropiados para que se puedan crear vínculos con las personas que los vean (*online - offline*), facilitándoles el ejercicio de su «derecho de conocer a los médicos más competentes y entregados» (1).

En las redes sociales, muchos profesionales médicos están obteniendo una serie de competencias que los están diferenciando de sus colegas (1), con miles y algunos con millones de seguidores, comparten sus conocimientos a través de un *blog*, usan videos para acercarse a su audiencia (a través de *YouTube* o *Podcast*), se manejan en las redes sociales como una plataforma para disparar su visibilidad (*Instagram, Twitter, TikTok, Facebook*) y trabajan el *Networking*, con su red de contactos, generando conexiones valiosas con otros profesionales (*online*: canales *YouTube, Live* en *Instagram* o *Facebook* u *offline*: conferencias en jornadas o congresos). Todo esto se planifica desde el *Branding* (9).

El *Marketing* (mercadotecnia) es la ciencia y el arte de explorar, crear y entregar valor para satisfacer las necesidades de un mercado objetivo con lucro. El mismo identifica necesidades y deseos no realizados; define, mide y cuantifica el tamaño del mercado identificado y el lucro potencial (10).

Como cualquier otro concepto, el *Marketing* se ha adaptado y evolucionado en consonancia con los avances en materia de conocimientos y tecnologías. En sus inicios como disciplina empresarial post Revolución Industrial, el *Marketing* se limitaba a la venta de productos a todo aquel que estuviera dispuesto a comprarlo. Sus esfuerzos se centraban en la producción, no en las necesidades del cliente, ya que las empresas estaban convencidas de que la calidad era el único factor relevante dentro del mismo. En consecuencia, las acciones se dirigieron hacia el mejoramiento del producto y no en las ventas. Con el transcurso del tiempo, la centralidad en el producto pasó a segundo plano, dando inicio a la etapa donde el cliente era el actor y eje principal de las acciones de mercadotecnia. En este punto, la tecnología disponible como el internet y los medios digitales no eran más que una herramienta para interactuar con el cliente. En la actualidad sus principales referentes, mencionan que el *Marketing* consiste en orientar los esfuerzos hacia la experiencia del consumidor mediante la interacción con la tecnología y desde la realidad del cambio de su comportamiento (11).

El *Marketing* desarrolla una serie de técnicas que consisten en identificar, crear, desarrollar y servir a la demanda. Esta premisa es válida

tanto para el *Marketing* tradicional como para el *Marketing* digital. Al mismo tiempo, el *Marketing* es una actividad empresarial, por lo que supone diseñar y poner en práctica diversas estrategias para alcanzar los objetivos de la organización. De ahí que se utilicen los cuatro instrumentos fundamentales del *Marketing*, llamado también *Marketing Mix* (4P): Producto, Precio, Punto de venta y Promoción (12). Aunque en la actualidad, se suman 3P: Presentación, Procesos y Personas (13).

También se define el *Personal Marketing* cuando las estrategias de *Marketing* son definidas y aplicadas para comunicar la marca personal utilizando los canales apropiados (6). Utiliza una serie de herramientas aplicadas con la intención de destacar características profesionales y personales de un individuo e influir en la percepción que otros tienen sobre él. Es importante resaltar que este concepto no busca posicionar al individuo como una mercancía, sino como alguien único por su valor, confiable, que integra su saber, saber ser, saber hacer y ser, y deja huella en el recorrido hacia el logro de las metas. Por lo tanto, el objetivo principal del diseño de la marca personal no es vender a la persona, sino aprender a vender su trabajo, exponiendo sus valores para así influir sobre la percepción que otros tienen en relación con su valor personal y profesional (14).

Este concepto se aplica al *Medical Marketing* que es precisamente ese conjunto de estrategias de mercadeo con las que se busca la promoción de servicios médicos, apoyadas de tecnología, plataformas digitales o campañas publicitarias, que tienen como finalidad satisfacer las necesidades de los pacientes. Otro de los propósitos de este tipo de *Marketing* es generar reconocimiento, es decir, que el público recuerde las capacidades que tiene el profesional, a la vez que reconoce su experiencia, servicio humanizado y confiable (15). Siendo así, «la marca personal se construye desde el *Medical Branding* y la forma en que se dará a conocer desde el *Medical Marketing*».

Las estrategias de *Medical Marketing* se pueden construir desde las 7P (13) aplicado al profesional de la medicina:

- Producto: que se refiere al «acto médico», instalaciones, equipos y los profesionales que lo acompañan, también los insumos o medicamentos pautados a los pacientes.
- Precio: se refiere a la cantidad que los pacientes están dispuestos a pagar (o pueden pagar) por su producto.
- Punto de venta: se refiere a todo el proceso de entrega (distribución paso a paso) del producto al paciente.
- Promoción: implica cualquier comunicación con los consumidores sobre el producto ofrecido. Con las redes sociales hoy en día aumenta la importancia de gestionar la reputación *online* y *offline*. Las reseñas positivas en el sector salud son una referencia tan importante como los familiares y amigos, y mucho más que cualquier acción de *Marketing* por parte del proveedor médico. Igualmente, el peso de una valoración negativa por parte de un paciente es tan grande que es necesario monitorear continuamente la reputación *online*. Las promociones de *Marketing* incluyen publicidad, relaciones públicas y publicidad, venta y promoción de ventas (en esta área se ubica el problema ético que se delibera).
- Presentación: que es la evidencia física y el entorno visual de los servicios.
- Proceso: es cómo se entrega el servicio de salud al paciente. Los procesos complementan una atención médica de vanguardia, pero normalmente son más recordados por los pacientes y determinan si su experiencia es favorable o desfavorable.
- Personas: los servicios de salud son ofrecidos por personas para otras personas. Los pacientes también evalúan cómo fueron tratados y la calidad de la comunicación por parte de su profesional sanitario. La calidad dependerá de las habilidades, formación, experiencia, y la actitud de la profesional, y puede variar significativamente de un profesional a otro.

La publicidad tiene como objetivo la comercialización y es una herramienta del *Marketing*. Es decir, adopta un carácter comercial para atraer a potenciales compradores, espectadores o usuarios (pacientes). La

publicidad tiene el fin, directo o indirecto, de promover la adquisición de un producto o la utilización de un servicio por los consumidores. La finalidad principal de la publicidad es «persuadir» y «agregar valor» a un determinado bien o servicio (16). Es la forma más popular para dar a conocer los productos o servicios a través de canales físicos y digitales, que influyen en los procesos relacionados con la mente, el comportamiento y con la toma de decisiones del consumidor de forma consciente o inconsciente, especialmente influida por las emociones (17). La estrategia de precios constituye también un área de estudio dentro del *Marketing*, que en Latinoamérica se perfila dentro de la teoría del precio de referencia, relacionado con imagen y calidad (18).

Se han descrito un conjunto de estrategias publicitarias para promover el flujo de ventas de los servicios en consultorios médicos que se agrupan en la construcción de la presencia digital, la identificación de los pacientes potenciales, la determinación de los objetivos y desarrollo de una estrategia de *Marketing*, así como el monitoreo de los resultados (19).

- Construcción de la presencia digital: mediante la creación de una página *web* como espacio de referencia de toda la estrategia de *Marketing*, además de perfiles en las principales redes sociales, registrar el consultorio en *Google Mi Negocio* para aparecer en las búsquedas locales de *leads* en *Google Maps*. También la inscripción en los directorios médicos más populares de una especialidad en el país.
- Identificación de los pacientes potenciales: una de las ventajas de la profesión médica es que mantiene contacto directo con sus pacientes, por lo que con base a la especialidad y experiencia se podrá identificar qué tipo de pacientes son los que más visitan un consultorio para así dirigir campañas pensando en dicho grupo, con temas que les interesen y en sus necesidades.
- Determinación de los objetivos de *Marketing*: como se ha mencionado toda estrategia tiene como objetivos aumentar el reconocimiento de los servicios como marca, atraer a pacientes potenciales, retener a tus pacientes frecuentes, generar más tráfico o visitas a una página *web*, obtener más *leads* y datos de contacto, entre otros. Cada canal de contacto puede ayudar a diferentes propósitos (redes sociales para aclarar dudas y compartir contenido de calidad o el teléfono y las aplicaciones de mensajería para reservar una cita).
- Desarrollo una estrategia de *Marketing*: de acuerdo con los objetivos propuestos existen diversas estrategias de publicidad médica:
 - Implementar un *Customer Relationship Management* (CRM), definido como un *software* que permite gestionar relaciones con el paciente; para médicos y centros de salud.
 - Crear una estrategia *Search Engine Optimization* (SEO), por ejemplo, un *blog* para mejorar el posicionamiento de un sitio *web* en la lista de resultados de *Google*, *Bing* u otros buscadores de internet.
 - Difundir contenido en redes sociales (En Venezuela: *Facebook*, *Instagram*, *Facebook Messenger*, *Linkedin* y *Twitter*)
 - Agregar al sitio *web*, aplicaciones de software que utilizan inteligencia artificial y permiten automatizar conversaciones para calificar *leads*, programar citas y ofrecer asistencia al paciente (*Chatbot*).
 - Invertir en publicidad en buscadores *Search Engine Marketing* (SEM) o también conocido como «*Marketing* en buscadores», usualmente realizado directamente en *Google* o con «*Displays*» en páginas *web* de terceros, aplicaciones o redes sociales; cuando los usuarios dan *click* en ellos pueden ser redireccionados a una página *web*, a un formulario, a un *chat* de *WhatsApp* u otro sitio.
 - Añadir botones de llamada a la acción o CTA (*Call To Action*), para ofrecer contenido valioso (como un *ebook*, suscripción a un evento, etc.). También se utilizan los CTA para que las personas interesadas compartan sus datos de contacto. A esto se le conoce como generación de *leads* y se puede conseguir al crear un formulario *web* gratuito.
 - Estrategias *e-mail*: con los datos de contacto que se posean, principalmente correos electrónicos, se diseña una estrategia de *email* para fortalecer la relación con los pacientes

(compartir artículos con temas de interés, agradecimientos por el uso de los servicios, entre otros).

- Solicitar reseñas o calificaciones: monitoreo de los resultados para mejorar los indicadores clave de rendimiento KPI (*Key Performance Indicator*) como métrica de valor medible que demuestra la eficiencia con la que se está operando para lograr los objetivos (número de citas agendadas, visitas, registros, etc.).

El acto médico: más que un producto

Guerrero-Sotelo et al. (20), se refieren al acto médico-sanitario como la actividad realizada por los profesionales de la salud, ya sea de las ciencias de la salud (medicina, enfermería, odontología, nutrición, etc.) o de las ciencias de la vida (biología, genética, química, etc.) cuya acción incide directa o indirectamente en la preservación de la salud individual o colectiva, así como en la curación de la enfermedad individual o colectiva. Esta definición especifica el tipo de ciencias ejercidas por los profesionales de la salud y comprende tanto la salud individual como la colectiva a la cual irán direccionadas de forma específica los actos sanitarios como son: el control, registro y verificación de medicamentos; los controles sanitarios impuestos en zonas fronterizas a personas, plantas y animales; la inspección de la salud de ciertos trabajadores para la obtención del permiso sanitario, entre otras.

Vera-Carrasco (21), señaló que el acto médico se refiere a lo que realiza el profesional de la medicina en el desempeño de su profesión frente al paciente (Ética Médica Individual) y a la sociedad (Ética Médica Social). La medicina se sustenta en el principio del servicio al ser humano en función de su salud. Sus objetivos son: propiciar su bienestar físico y mental, curar o por lo menos aliviar su enfermedad. Su ética es antropocéntrica es decir humanista.

El humanismo, en sentido amplio, implica valorar el ser humano individual y valorar la condición humana. En clínica está relacionado con valores como la generosidad, la compasión, responsabilidad, integridad y la más provechosa relación interpersonal para alcanzar las acciones

curativas científica y técnicamente apropiadas para cada enfermo en particular. El acto médico es un encuentro íntimo y privado, con inevitables transferencias que deben ser bien identificadas y manejadas (22).

El acto médico es la expresión de la relación médico paciente, el mismo le da valor (dignidad) al médico que lo realiza y al paciente que lo recibe, es una actividad moral porque sus fines son: curar, aliviar, prevenir y se da de mutuo consenso y, legal porque está ajustada a normas deontológicas y jurídicas (1). Es un valor ético deontológico convertir cada acto médico en un encuentro a la medida de las necesidades científicas y humanas del paciente para que sea fuente de bienestar y de sentimiento de dignidad al sentirse escuchado, comprendido y ayudado (23).

En resumen, el acto médico constituye un acto esencialmente humano por ser consciente y libre, e inmanentemente moral, pues puede valorarse como bueno o malo, correcto o incorrecto, a partir del análisis del objeto elegido, de su intención, y de las circunstancias en las que se realiza (24).

Hechos del problema

En una búsqueda en redes sociales (*Instagram* y *Facebook*) realizada en junio de 2023, se seleccionaron dieciséis imágenes publicitarias (Figura 1 y Figura 2) referentes a la oferta de gratuidad e inclusión de honorarios médicos (artículo 28.3 CDM). Las mismas fueron capturadas y se editaron ocultando «todas las señales» que pudieran identificar a personas e instituciones, excepto el arte utilizado (con fines académicos). En ellas se observaron diversos actos médicos: consultas generales y especializadas, ecografías de diferentes regiones, citologías, colposcopias, exámenes de laboratorio, electrocardiografía, optometría, cirugías ambulatorias, constancias de niño sano. Dentro de las estrategias de *Marketing* se encontraron: la oferta de gratuidad, rebajas, con precios señalados en dólares americanos, en modalidades de campañas, promociones, cupos de cirugía, paquetes de servicios, en jornadas solidarias o populares de un día o por cortos períodos de tiempo, así como de *tickets* para premios.

HABLEMOS DE HONORARIOS MÉDICOS



Figura 1. Publicidad médica en Instagram/Facebook (Venezuela) no acorde al artículo 28.c del CDM.



Figura 2. Publicidad médica en Instagram/Facebook (Venezuela) no acorde al artículo 28.c del CDM.

Deliberación del problema deontológico relacionado al artículo 28.c del CDM

La responsabilidad del médico está regida por el conjunto de normas jurídicas y de preceptos ético-morales, de carácter público y privado, que regulan la actividad del médico con motivo del ejercicio de su profesión, la relación jurídica médico-paciente y las consecuencias derivadas de la misma (25). El código de ética en medicina provee orientaciones que determinan lo que debe considerarse conducta apropiada en relación con

los pacientes, con colegas, con los miembros de profesiones afines y con la sociedad; su aceptación es obligatoria para todo médico que ejerza legalmente la profesión en territorio venezolano (2).

La responsabilidad del médico atañe no sólo a la mejora continua de la asistencia que presta y a las cualidades de ésta, sino también a procurar velar por los principios de la profesión médica que le permite poder ejercerla con dignidad, en el momento actual; en cualquier sitio y circunstancia. Esta responsabilidad es

eminentemente personal y reposa en un concepto moral que se llama conciencia individual (2,26).

En este sentido, las estrategias de *Marketing* identificadas en las imágenes publicitarias en redes sociales están en conflicto con la norma deontológica descrita (artículo 28.c CDM) y, como anuncio publicitario, es maleficente para la profesión médica. La conducta del hecho es moralmente inaceptable para el médico(a) que lo(la) realice y/o autorice. En la misma, se identifica el valor negativo del desconocimiento (de la norma, la naturaleza del acto médico y la ética publicitaria aplicada a la medicina) que no exime al médico o médica de la culpa. El CDM señala (artículo 241) que el incumplimiento a los artículos precedentes cometidos por ignorancia, negligencia, impericia o mala fe debidamente comprobadas, serán objeto de sanciones...». La reincidencia del médico o médica agravaría la conducta del hecho. Y aunque numerosos aspectos de la praxis médica quedan fuera de lo contemplado por el ordenamiento legal (como conducta del hecho deliberado), no por ello pierden relevancia ya que constituyen un comportamiento impropio merecedor de la desaprobación del gremio médico; con una sanción de orden moral, que involucra mayor castigo que la aplicación de medidas legales, siendo inclusive no atenuante para esta pena de orden de orden moral, la ausencia de sanciones de carácter jurídico» (2). En Venezuela no hay legislación para esta conducta del hecho.

La práctica del *Medical Marketing* es rechazada por algunos porque los servicios y productos se ofrecen en base a una demanda fundamentada en la emocionalidad de los pacientes y el uso del precio como elemento o el componente regularizador de la misma. La ética en publicidad, por su parte, está relacionada directamente con la ética médica, con el uso adecuado, correcto o incorrecto de los medios cuando los interesados deseen realizar promoción y publicidad de servicios o productos de uso médico (1). El *Marketing ético* consiste en tomar decisiones de *Marketing* moralmente correctas (27). Siendo así, debemos afrontar una época de transformaciones con nuevas realidades, con predominio de estrategias que muestren valores positivos para un modo de vida concreto, con una forma de sentir, vivir y pensar; con un *Marketing* que vaya precedido del *Branding*.

Herranz (28) expresó que «la cultura de hoy está dominada por la publicidad y, ciertamente, la Medicina no es ajena a ello. Los médicos han de ganarse la vida con su trabajo y se comprende que algunos se sientan inclinados a usar el reclamo publicitario para darse a conocer y así ampliar su clientela. En Medicina, la publicidad debe tener ciertos rasgos específicos. El ejercicio de la Medicina no es una actividad comercial de la que se pretende obtener el máximo lucro: el médico no vende sus recetas o sus certificados; no ofrece, a precio diferente, servicios médicos de diferente calidad; no lanza campañas de promoción mediante atractivas rebajas de honorarios ni sorteos de regalos entre sus pacientes. Su trabajo profesional es un servicio que ha de ser ofrecido a todos honestamente y sin engaño. La publicidad en Medicina ha de guiarse por criterios y emplear medios muy distintos de los que se usa en la publicidad comercial».

Por otro lado, se identifican los valores negativos de la incapacidad e ineficiencia en los órganos reguladores de la moral de la profesión médica. El CDM expresa: «... y sus infracciones serán conocidas y sancionadas en primera instancia por los Tribunales Disciplinarios de los Colegios de Médicos de la República y en segunda instancia o de alzada por el Tribunal Disciplinario de la Federación Médica Venezolana, salvo lo establecido en las leyes vigentes» (2). La LEM señala (artículo 65) «Los Tribunales Disciplinarios de los colegios de médicos u otras organizaciones médico-gremiales conocerán de oficio o a instancia de parte los asuntos que se sometan a su consideración y decidirán en los casos en que los profesionales médicos de su respectiva jurisdicción incurran en violaciones... del Código de Deontología Médica» (29).

Cortina (30) señaló que la conducta adecuada con respecto a los valores (referidos a los positivos) es la siguiente: «respetarlos donde estén ya incorporados, defenderlos en aquellas situaciones donde hay dificultades y tratar de encarnarlos en aquellos lugares donde no se encuentran incardinados o donde dominen los valores negativos».

El CDM (artículo 6) señala que es un deber ineludible del médico, acatar los principios de fraternidad, libertad, justicia e igualdad como fundamento de su ejercicio profesional. Para

el principio de justicia, la responsabilidad del médico atañe no sólo a la mejora continua de la asistencia y las cualidades de esta, sino también a procurar velar por los principios de la profesión médica. En consecuencia, una correcta relación con los demás médicos es determinante (CDM, artículo 103), y la participación en la autorregulación de la profesión que la sociedad encomienda a los médicos es, asimismo, clave (CDM, artículo 104). Por tanto, hemos de participar en el establecimiento de controles en el ejercicio de la profesión de acuerdo con unos valores y en la corrección de las desviaciones en el caso de que se produjeran (31).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La publicidad médica a través de la internet y redes sociales ha cambiado la forma en la que el médico se relaciona con la sociedad y da a conocer sus servicios. Esto ha generado una serie de prácticas inadecuadas que deben ser deliberadas individualmente. Desde el mundo *offline* algunas de ellas han mutado al mundo *online*, con nuevas características, mayor penetración, cobertura y daño para el paciente y la profesión. En este grupo se encuentra la publicidad médica que oferta la gratuidad o señala explícitamente honorarios para actos médicos en redes sociales.

Este problema se define como ético-deontológico, pues la conducta «está apartada de las normas éticas de la profesión médica» (CDM, artículo 28.c). Pero se debe deliberar sobre el tema. El cumplimiento por «obligación de la norma per se», supone el refuerzo positivo para una moral heterónoma del médico y el acto del cumplimiento, se juzgaría como amoral o inmoral. Gracia (32), señaló que «la heteronomía es toda conducta moral regida por normas distintas a la que se da así mismo el ser humano; consiste siempre en la reducción de la ética a algo distinto de ella misma». Siendo así, deberíamos ayudar al médico a fin de que encuentre el camino hacia su autonomía moral. El mismo autor expresó que la «Moralidad y autonomía se identifican, que no cabe moralidad más que de los seres autónomos, y no existe autonomía sin moralidad». Para lograr la autonomía moral, el médico debe lograr encarnar esta norma deontológica como un valor en sí.

En la deliberación se pueden estimar algunos indicadores que son valores en sí (positivos/negativos) y desde ellos, mostrar salidas óptimas. El conocimiento/error de la norma del CDM, del «valor» y naturaleza del acto médico, del *Medical Branding*, *Medical Marketing* y sus aspectos éticos; la creación de contenido digital con/sin asesoría certificada. La reincidencia o no de la conducta del hecho o la presencia o no de resistencias (conscientes e inconscientes) para deliberar sobre el problema. La situación de «espectador» de otros profesionales de la medicina, con capacidad/incapacidad para gestionar el rechazo y/o denunciar las prácticas maleficientes, sabiendo que no entran en conflicto con el principio de confraternidad profesional (CDM, artículos 104 y 221).

Los Tribunales Disciplinarios de los Colegios Médicos y la Federación Médica Venezolana (FMV) (CDM, artículos 216 y 220) son los entes para conocer, deliberar y sancionar este tipo de conductas del hecho. Sin embargo, atraviesan una crisis nacional generada por la no renovación y desintegración de sus integrantes; Por su parte, la FMV no ha gestionado ni promocionado alternativas para la solución de este problema. En estas instancias los valores de la incapacidad e ineficiencia son evidentes.

Algunas recomendaciones:

- La norma objetiva relacionada a la profesión médica (LEM y CDM) debe integrar contenido relacionado al *Medical Marketing* y Publicidad en medios digitales y redes sociales. Es tiempo de actualizar el CDM siguiendo el ejemplo de otros países.
- Dentro de los objetivos programáticos de las asignaturas deontología médica y bioética, se debe dar formación para deliberar sobre los problemas éticos en las prácticas de mercadeo y publicidad sanitaria.
- A nivel de pre y postgrado se debe contar con programas formativos de *Medical Branding* como parte del conocimiento médico, agregando valor al proyecto «relación médico-paciente», con la adquisición de nuevas competencias.
- Se debe realizar más investigación en el país en esta área del conocimiento.

- La FMV y los Colegios Médicos regionales deben mostrar una ruta transparente y segura para que los agremiados puedan denunciar los hechos que estén apartados de la moral de la profesión médica.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflictos de interés y autofinanciar el presente trabajo.

REFERENCIAS

1. Araujo-Cuauro JC. Publicidad médica maliciosa y desleal en el ejercicio profesional de la medicina. Su problemática ética, moral y jurídica actual en Venezuela. *Gac Intern Cienc Foren*. 2022;45:29-53.
2. Federación Médica Venezolana. Código de Deontología Médica. Venezuela: FMV. 2004:36. Disponible en: <https://n9.cl/3jgut>
3. Organización Médica Colegial de España. Código de Deontología Médica. Guía de Ética Médica. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. 2022:96. Disponible en: <https://n9.cl/xw6hi>
4. Tendenciasdigitales.com. Penetración y usos de internet en Venezuela 2022. Caracas: Tendencias digitales & Datanalisis. 2022:27. Disponible en: <https://n9.cl/vc4us>
5. Blog.hubspot.es. España: ¿Qué es el branding?: tipos, objetivos e importancia; 2022. Disponible en: <https://n9.cl/rzmtb>
6. Ballester E. Personal branding en los profesionales médicos especialistas en radiodiagnóstico. Tesis de grado. España. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona; 2019:67. Disponible en: <https://n9.cl/qr8z0>
7. Vallet G. eBranding, la creación de marca digital en la era de la conectividad. Tesis Doctoral. España. Universidad Autónoma de Barcelona, 2006:244. Disponible en: <https://n9.cl/qr8z0>
8. Molares J, Montero M. Elementos clave del personal branding. Dos décadas de historia (1997-2017). *Revista Digital de Marketing Aplicado*. 2018;1(21):5-27.
9. Tuposicionamientoweb.net. Madrid: blog Guía de marca personal para médicos: claves para conseguir más visibilidad, autoridad y pacientes; 2023. Disponible en: <https://n9.cl/5b62r>
10. Rockcontent.com [página web en Internet]. EEUU: ¿Qué es el Marketing? Una guía completa del concepto, tipos, objetivos y estrategias; 2018. Disponible en: <https://n9.cl/uqcl>
11. Villalba DE. La evolución del marketing a lo largo del tiempo: del marketing 1.0 al marketing 5.0. *Revista de Análisis y Difusión de Perspectivas Educativas y Empresariales*. 2023; 3(5):63-68.
12. Palencia R, Díaz Y. Tendencias de fundamentación del marketing a nivel global. *Revista Social Fronteriza*. 2023;3(2):89-113.
13. Newmedicaleconomics.es [página web en Internet]. España: El modelo de las 7P de la creación de valor en marketing sanitario; 2023. Disponible en: <https://n9.cl/eod8o>
14. Silva-Guerra H, Díaz-Sarmiento CP. Marketing personal: el poder de mostrar su marca al mundo. *Dictamen Libre*. 2022;(30):29-49.
15. Iglololab.co [página web en Internet]. Colombia: Marketing médico: importancia y retos; 2023. Disponible en: <https://n9.cl/s7po0>
16. Romeiro DA, Mascarenhas I, Godinho AM. El incumplimiento de la ética médica en la publicidad: impactos en la responsabilidad civil. *Rev Bioét*. 2022;30(1):27-35.
17. Castro-Analuiza J, Pazmiño-Chimbana V. La publicidad digital como estimulante de respuesta emociones básicas en la audiencia. *INNOVARESEARCH J*. 2023;8(2):107-128.
18. Echeverría O, Martínez M, López I. Precio en mercadotecnia: Una revisión bibliográfica desde la percepción en Latinoamérica. *Revista de Estudios en Contaduría, Administración e Informática*. 2021;10(29):44-64.
19. Blog.hubspot.es [página web en Internet]. España: ¿Cómo realizar marketing y publicidad para consultorios médicos?. 2022. Disponible en: <https://n9.cl/ymktj>
20. Guerrero Sotelo RN, Hernández Arzola LI, Aragón-González GR. Responsabilidad jurídica del acto médico sanitario. *Rev CONAMED*. 2019;24(Supl. 1):40-46.
21. Vera Carrasco O. Aspectos éticos y legales en el acto médico. *Rev Med La Paz*. 2013;19(2):73-82.
22. Prodavinci.com [página web en Internet]. Venezuela: La medicina clínica: ¿Podrá la inteligencia artificial sustituir el acto médico?. 2023. Disponible en: <https://n9.cl/mukni>
23. Castellano M. Del derecho médico al deber ético deontológico de la personalización en la relación médico-paciente. *Cuadernos de Bioética*. 2022;33(109):263-267.
24. Cortés Gallo G. El acto médico como acto humano moral. *Rev CONAMED*. 2005;11(3):12-15.

HABLEMOS DE HONORARIOS MÉDICOS

25. Colmenares JA. La responsabilidad jurídica del médico en Venezuela. *Rev Derecho Universidad del Norte*. 2005;23:289-305.
26. Millán J. Valores del médico para un ejercicio de calidad: el profesionalismo. *Fundación Educación Médica*. 2014;17(1):23-25.
27. Es.semrush.com [página web en Internet]. EEUU: ¿Qué es el marketing ético? Principios, beneficios y cómo aplicarlo. 2018. Disponible en: <https://n9.cl/itgdf>
28. Herranz G. Comentarios al Código Español de Ética y Deontología Médica de 1990. Ediciones Universidad de Navarra, S. A. (EUNSA). Pamplona (España). 1992.p.260. <https://n9.cl/zdnmqj>
29. Ley de Reforma del Ejercicio de la Medicina. *Gaceta Oficial* N° 39.823 del 19 de diciembre 2011. Disponible en: <https://n9.cl/35ola>
30. Cortina A. El mundo de los valores. Editorial el Búho LTDA. 1997.p.128.
31. Rojas Loyola G. Cumplimiento del deber profesional. ¿Qué significa para el médico de estos tiempos? Una reflexión bioética. *Gac Méd Caracas*. 2021;129(1):1-8.
32. Gracia D. Bioética mínima. Tricastela. Madrid. 2019;185.

Vacunas y embarazo. Perspectiva actual

Vaccines and pregnancy. Current perspective

Carlos Cabrera Lozada¹, Jeiv Gómez², Yeyderli Robayo³, Saúl Kizer⁴, Pedro Faneite⁵

RESUMEN

Introducción: El uso de las vacunas es una de las estrategias más relevantes de salud pública en el mejoramiento de los indicadores de salud perinatal.

Objetivo: Analizar la perspectiva actual con respecto a la vacunación durante el embarazo. **Métodos:** Se realizó revisión narrativa de la evidencia nacional e internacional con respecto a la perspectiva actual de la vacunación durante el embarazo. **Resultados:** El conocimiento obtenido a partir de la investigación de la interacción inmunitaria entre la madre y el feto-lactante-neonato, así como de la respuesta inmunitaria generada por las inmunizaciones maternas, permite desarrollar una toma de decisiones basados en la evidencia con el mayor beneficio esperado y el menor riesgo posible que permita prevenir la infección y establecer la vacuna a utilizar. **Conclusiones:** Existen escenarios específicos en el embarazo en que el clínico debe recomendar conductas diversas a la madre en función del escenario observado. El desarrollo de

nuevas vacunas en un futuro próximo se ha visto impulsado por los avances obtenidos a partir de los esfuerzos realizados durante la pandemia COVID-19.

Palabras clave: Vacunas, gestantes, embarazadas, inmunización

SUMMARY

Introduction: The use of vaccines is one of the most relevant public health strategies in the improvement of perinatal health indicators. **Objective:** To analyze the current perspective towards vaccination in pregnancy. **Methods:** A narrative review of national and international evidence regarding vaccination in pregnancy was performed. **Results:** The knowledge obtained from the investigation of the immune interaction between the mother and the fetus-infant-newborn, as well as of the immune response generated by maternal immunizations, makes it possible to develop

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.25>

ORCID: 0000-0002-3133-5183¹

ORCID: 0000-0003-4833-5160²

ORCID: 0009-0000-0293-0648³

ORCID: 0000-0002-6024-2453⁴

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁵

¹MD. PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Academia Nacional de Medicina, Miembro Correspondiente Nacional.

Recibido: 6 de febrero 2023

Aceptado: 20 de junio 2023

²Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

³Especialista en Obstetricia y Ginecología. Residente del programa de especialización en medicina materno fetal. Maternidad "Concepción Palacios". Universidad Central de Venezuela.

⁴Especialista en Obstetricia y Ginecología, Academia Nacional de Medicina, Individuo de Número.

⁵MD. PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Academia Nacional de Medicina, Individuo de Número.

Autor de correspondencia: Carlos Cabrera Lozada. E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

evidence-based decision-making with the highest expected benefit and the lowest possible risk, derived from the infection to be prevented and the vaccine to be used. Conclusions: There are specific scenarios in pregnancy in which the clinician must recommend different behaviors to the mother based on the scenario observed. The development of new vaccines in the near future has been driven by advances made from efforts made during the COVID-19 pandemic.

Keyword: *Vaccines, pregnant women, pregnant immunization.*

INTRODUCCIÓN

Se define vacuna como aquellas sustancia o grupo de sustancias destinadas a estimular la respuesta del sistema inmunitario ante microorganismos, como bacterias o virus, estimulando la producción de anticuerpos y generando inmunidad. Se debe diferenciar de los toxoides que son toxinas modificadas, de origen bacteriano, que han perdido su capacidad patogénica (generar enfermedad), pero conservan su poder antigénico (inducir respuesta inmune o protectora). En la práctica clínica diaria y para el público en general, son considerados vacunas (1,2).

A través de la historia, se han desarrollado vacunas en forma exitosa para muchas enfermedades potencialmente letales incluyendo meningitis, sarampión, tétano, polio, neumonías, diarreas, hepatitis, viruela y, en la actualidad, la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), por coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) (1,2). La vacunación durante el embarazo es una de las estrategias primordiales de salud pública para lograr reducción de abortos, muertes fetales ante parto, parto pretérmino, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, morbimortalidad materna y perinatal, amén de la transmisión vertical de ciertas enfermedades (3).

Desde el siglo XIX se ha evidenciado que la vacunación en el embarazo protege a madre-feto-neonato en enfermedades como la viruela, tos ferina y tétano. En tiempos recientes la vacunación durante la gestación se ha acrecentado debido a la pandemia por influenza del año 2009 y la COVID-19 (1,4). La vacunación en la gestante aumenta la concentración de anticuerpos

específicos en la madre y en los niveles séricos del feto-neonato-lactante, proveyendo protección hasta que el período de máxima susceptibilidad o riesgo ha pasado, o hasta que el infante haya completado las inmunizaciones rutinarias de la infancia (4).

Tomando como premisa la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que toda mujer en edad reproductiva debiera estar vacunada contra enfermedades inmunoprevenibles, debiendo llegar a la gestación con el calendario de inmunizaciones actualizado, amén del deber profesional del equipo de salud perinatal de velar por ello, la vacunación durante el embarazo se debiera considerar en base a: a) el riesgo materno de la infección a prevenir, b) el riesgo en vida intrauterina y extrauterina del feto de la infección que pudiera contraer la madre durante la gestación, c) los posibles riesgos y efectos adversos de la vacuna para el binomio madre-feto (5,6).

Lo recomendable es la administración de vacunas en los períodos de menor susceptibilidad fetal. En el período de 0 a 15 días de la gestación humana que corresponde a la blastogénesis, las células del producto de la concepción son totipotenciales, respondiendo a la ley del todo o nada, es decir, con afectación total y subsecuente interrupción del embarazo, o su continuación sin afectación alguna. En cambio, del día 16 a 72 del desarrollo, que es el período de organogénesis, de mayor diferenciación celular, se pueden producir anomalías congénitas de mayor o menor grado de severidad (5).

Si bien el momento ideal de vacunación durante el embarazo es de importancia científica, el enfoque pragmático de permitir un amplio rango de tiempo en el segundo y tercer trimestre permite dar oportunidad a un mayor número de gestantes de ser vacunadas (4,5).

Entre los efectos adversos asociados a la vacunación durante el embarazo dolor local, eritema en sitio de inoculación, fiebre, cefalea, artralgias, mialgias, náuseas, vómitos, malestar generalizado, astenia (5). Si bien se ha descrito preocupación en el debate público sobre repercusión de eventual miocarditis/pericarditis y eventos tromboticos pos-vacunación para COVID-19, según la OMS, la evidencia en general no describe un aumento en relación con

la incidencia para la población general gestante y no gestante de estas patologías (1,7).

La decisión sobre la vacunación durante el embarazo, debe ser voluntaria por parte de la paciente, después de haber recibido la información y asesoría adecuadas sobre sus beneficios y posibles riesgos por parte de los profesionales del equipo de salud perinatal.

Por ello, la presente revisión narrativa se realizó con el objetivo de analizar la perspectiva actual con respecto a la vacunación durante el embarazo.

DESARROLLO

Mecanismos de protección de la vacunación en el embarazo

La Inmunoglobulina G (Ig G) es el único anticuerpo de transferencia activa transplacentaria, a partir de la semana 13 de gestación, aproximadamente, incrementándose exponencialmente durante el tercer trimestre, al grado que la concentración sérica de Ig G neonatal iguala o excede a la materna. La Ig G confiere inmunidad pasiva al infante en los primeros meses de vida (4,8,9).

Los receptores neonatales Fc facilitan el transporte celular (transcitosis) de Ig G materna. La IgG es transferida de la sangre materna a través de la capa de sincitiotrofoblasto de la placenta, inicialmente por endocitosis de IgG. Dentro del endosoma ácida, la Ig G se une al receptor de membrana Fc, siendo entonces liberado en lado fetal del sincitiotrofoblasto, mientras que el pH regresa a pH fisiológico. El receptor neonatal Fc se recicla entonces al lado materno del sincitiotrofoblasto con el fin de servir de ligando a más Ig G. Entre los factores que pudieran afectar la eficiencia de la transcitosis de Ig G incluyen el mismo embarazo, la subclase de IgG y la infección materna, por ejemplo, malaria y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (4,8,9).

La concentración de Ig G fetal en el final del segundo trimestre y comienzo del tercer trimestre es 25 %-50 % más baja que la encontrada en neonatos a término, lo cual tiene relevancia significativa para el “*timing*” de la vacunación en la gestación, de tal forma que se confiara protección a los neonatos pretérmino. Todavía

es objeto de debate el momento óptimo de vacunación en el embarazo. La vacunación durante el segundo trimestre daría mayor exposición acumulativa a la Ig G materna, resultando en Ig G fetal potencialmente de mayor capacidad funcional. Vacunación más tardía, entre las 28-32 semanas, acercaría el pico máximo de respuesta a la vacuna con el momento de mayor transferencia transplacentaria de Ig G, lo que devendría en mayor protección al feto-neonato (4,9).

Las 4 subclases de Ig G tienen transporte transplacentario con diferentes grados de eficiencia, la Ig G1 es la que se ha encontrado con mayor concentración en sangre de cordón, seguido por Ig G4, Ig G3 y Ig G2. Por lo tanto, la inmunización materna con vacunas de polisacáridos, que inducen predominantemente Ig G2, pudieran ofrecer menor inmunidad al feto-neonato-lactante, en comparación con una vacuna de con base en proteína o conjugada a proteína, las cuales estimulan a Ig G1 e Ig G3 (4,8,9).

Mientras que el mecanismo predominante de protección conferido por la vacunación materna es la transferencia transplacentaria de Ig G, hay potencial para adquirir inmunoprotección adicional a través del paso de anticuerpos por la leche materna. La Ig A secretora se ha relacionado con inmunidad contra patógenos responsables de diarreas e infecciones respiratorias a través de una variedad de mecanismos, incluyendo la inmovilización, prevención de la adhesión o por medio de la neutralización de toxinas o factores responsables de virulencia (4,10). De igual forma se ha descrito presencia de Ig G en leche materna posterior a la vacunación, incluyendo vacunación para COVID-19 (11).

La Ig A secretora específica se ha encontrado en mayor concentración en mujeres vacunadas durante el tercer trimestre en comparación con aquellas madres no vacunadas. Se ha encontrado que la Ig A secretora en madres vacunadas es de larga duración, con hallazgos de concentraciones elevadas hasta los 7 meses postparto. Si bien hay preocupación sobre un posible “*embotamiento o blunting*” inmunológico de los infantes de madres vacunadas, ocasionados por niveles excesivamente elevados de Ig A secretora, en todo caso, se requiere mayor investigación sobre los cambios en la composición de leche materna secundarios a la vacunación (4,10).

Adicionalmente a la inmunidad humoral conferida por los anticuerpos, se sabe que la inmunidad celular también es estimulada por la vacunación, si bien mayor evidencia es necesaria para determinar el grado de protección de inmunidad celular durante la gestación (11). Se ha encontrado relación pos-vacunación con la fagocitosis celular, fagocitosis de neutrófilos y la disposición del sistema del complemento, procesos mediados en parte por la acción de anticuerpos Ig G e Ig A. La producción de Interferón gamma por células T CD4, mayor población de células centrales de memoria inmunológica CD4, células T CD8 y células de memoria central T CD8, se ha encontrado posterior a vacunación contra COVID-19.

Recomendaciones generales de vacunación y embarazo

Los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), y el Comité Asesores Prácticas de Inmunización (ACIP) recomiendan la vacunación rutinaria de la gestante contra la influenza en cualquier trimestre, a más tardar para finales de octubre debido al carácter estacional de su comportamiento epidemiológico anual (octubre-mayo), así como la vacuna triple de toxoide tetánico, toxoide diftérico y pertussis acelular (Tdap) (12,13). La ventana de vacunación recomendada para la Tdap es entre las 27-36 semanas, administrando la vacuna tan pronto como sea posible, en dicha ventana de tiempo, se puede considerar su aplicación a partir de la semana 20, en embarazos con riesgo elevado de parto pretérmino, según los protocolos del Hospital Clínic de Barcelona (12-15).

En el caso de la profilaxis antitetánica en caso de heridas, si la herida es limpia y el intervalo de última dosis fue mayor a 10 años o el esquema fue incompleto, se debe aplicar Tdap, o en caso de no estar disponible, toxoide tetánico. En el caso de heridas contaminadas, dicho intervalo se reduce a 5 años (15).

No hay evidencia de efectos fetales adversos en vacunas de virus vivos inactivados, vacunas bacterianas, toxoides (10-13). Respecto a las nuevas vacunas de DNA (plásmidos), RNA, nanopartículas o vectores, como en el caso de las

nuevas vacunas frente a la COVID-19, si bien está en fase de estudio actualmente sus potenciales riesgos durante el embarazo, no se ha registrado a la fecha aumento estadísticamente significativo de resultados adversos sobre el binomio madre-feto pos-vacunación, pero por su composición no deberían estar contraindicadas (11-17).

Con base en riesgo teórico de transmisión del virus presente en la vacuna al feto y obtener una respuesta semejante a la producida por la enfermedad, es una contraindicación convencional la administración de vacunas de virus vivos atenuados. Sin embargo, en casos de vacunación inadvertida en gestantes, no se ha evidenciado asociación significativa a anomalías congénitas, abortos, o muerte fetal ante parto (5,6,11,12). Se tiene como antecedente en la región de Las Américas, la campaña de vacunación 2005-2008, con la vacuna bivalente sarampión-rubéola, donde no se encontró abortos ni efectos teratogénicos (5,6).

Las vacunas francamente contraindicadas durante el embarazo son: la triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis), Varicela, Herpes Zóster, BCG, tifoidea oral, fiebre amarilla (excepto en caso de viaje a zona endémica ponderar riesgo *versus* beneficio), influenza (antigripal) intranasal atenuada, poliomielitis oral, rotavirus oral, virus de papiloma humano[®] (13-17). La administración inadvertida de estas vacunas, sin embargo, no justifica la interrupción de la gestación. En pacientes que se les administra pregestacional, se les recomienda esperar un mínimo de 4 semanas para quedar embarazada (15).

Otras contraindicaciones para la vacunación en el embarazo son la hipersensibilidad de tipo anafiláctico a algún componente de la vacuna, por ejemplo, las gestantes con alergia grave a las proteínas del huevo, en que están contraindicadas la vacuna de la fiebre amarilla, la mayoría de las antigripales y ciertos tipos de vacuna de la hepatitis A (15).

En el contexto actual de la pandemia por COVID-19, que se ha demostrado mayor riesgo de enfermedad grave/muerte en la gestante, en comparación con la mujer no gestante, así como mayor tasa de resultados perinatales adversos en los embarazos afectados por la infección por SARS-CoV-2, se recomienda la vacunación a toda embarazada de forma rutinaria, por constituir

grupo especialmente vulnerable, pese a constituir aproximadamente 1 % del total de casos de la enfermedad, con cualquiera de las vacunas aprobadas por la OMS, bien sean de ARNm, vectores virales o virus vivos inactivados (11-15).

Es especialmente importante ofrecerla a las gestantes con comorbilidades por un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 como diabetes pregestacional, cardiopatía, obesidad (IMC pregestacional >30 kg/m²), nefropatía, enfermedad respiratoria grave (fibrosis quística, asma grave), hipertensión arterial, inmunosupresión (trasplantadas, infección por VIH < 350 células/mm³ CD4, tratamientos inmunosupresores o tratamiento con corticoides equivalentes a > 20 mg prednisona durante > 2 semanas) y a aquellas casos con riesgo elevado de exposición laboral (15).

Dicha vacunación contra la COVID-19, se puede administraren cualquier trimestre, incluso simultáneamente con la vacuna contra la influenza. En el caso de haber transcurrido 3 meses pos-vacunación en el caso de esquemas con vectores virales o virus vivos inactivados, y 5 meses en el caso de ARNm o esquemas heterólogos, desde el cumplimiento del esquema de vacunación para COVID-19, se recomienda la administración de dosis de refuerzo (15).

En el caso de aquellas gestantes que hayan padecido la enfermedad, el tiempo en que debiera administrarse la primo vacunación o completar segunda dosis, varía desde los 15 días pos-recuperación a 2 meses, a individualizar según el caso en función del esquema de vacunación, el tipo de vacuna (11-15). En el caso de las dosis de refuerzo que han pasado infección por COVID-19 después de la primo vacunación, el tiempo de espera es de 5 meses pos-recuperación (15).

La Asociación Española de Pediatría (AEP) en cuanto a las vacunas no recomendadas rutinariamente durante la gestación (16), pero que pueden administrarse si están indicadas por un riesgo de exposición elevado y susceptibilidad materna recomienda:

- 1) Solo vacunas inactivadas. Se cuenta con escasos estudios de seguridad, evaluar riesgo/beneficio.
- 2) Vacunaciones de calendario: hepatitis B,

meningococos, neumococo, poliomiéltis, tétanos y difteria.

- 3) Vacunas para viajeros y situaciones especiales: cólera, encefalitis centroeuropea y japonesa, fiebre tifoidea parenteral, hepatitis A y rabia.

En términos generales, no hay diferencias en la gestación en cuanto al esquema y los intervalos de dosis de vacunación a cumplir en comparación con las mujeres no gestantes (10-22).

Los CDC contraindican en forma absoluta durante el embarazo la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) de virus vivo atenuado, la vacuna contra el virus de papiloma humano (VPH) de partículas *virus-like* recombinantes, la vacuna de sarampión-parotiditis-rubéola, la vacuna contra la varicela de virus vivo atenuado y la vacuna contra el zóster de glicoproteína recombinante (17,18).

Instituciones con guías y protocolos nacionales de vacunación en el embarazo reconocidas como El *National Health Service* (NHS) de Reino Unido, la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología (SAVE), la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia presentan las mismas contraindicaciones y las recomendaciones para viajeros y situaciones especiales en el transcurso del embarazo, tomando en cuenta la discusión individualizada del riesgo/beneficio para la toma de decisiones respecto a la vacunación (19-23).

En el caso particular de la vacuna para hepatitis B se recomienda su vacunación en población de riesgo durante el embarazo, entendida como profesionales sanitarios o profesionales con riesgo de exposición a materiales contaminantes, promiscuidad sexual, usuarios de drogas por vía parenteral, contactos domésticos o sexuales con portadores del Virus de la Hepatitis B, pacientes en programa de hemodiálisis, receptores habituales de hemoderivados, infección por VIH, hepatopatías crónicas, viajeros internacionales. Se aplica a partir del 2º trimestre. La pauta de vacunación para conseguir una protección rápida durante la gestación es la de 3 dosis: 0, 1, 2 meses,

con una dosis de recuerdo a los 6 meses (15).

La lactancia materna en general es compatible con las vacunas, la AEP recomienda en el caso de la vacuna de la fiebre amarilla, suspender la lactancia, extraer y desechar la leche por 2 semanas y después reiniciar la lactancia materna. En el caso de la vacuna para la varicela, si aparecen lesiones cutáneas, evitar el contacto directo con ellas (16).

La administración de una vacuna de virus vivos atenuados, recomendadas habitualmente en el postparto/lactancia como la triple vírica o varicela, e inmunoglobulinas (excepto Ig-anti D) o hemoderivados puede hacer disminuir el efecto de la vacuna. En caso de ser necesario la aplicación de una inmunoglobulina (excepto Ig-anti D) o algún hemoderivado después de una vacuna atenuada, con un tiempo menor a 2 semanas, deberá repetirse la vacunación, considerando el intervalo de tiempo que sería de 3 meses en Inmunoglobulina IM (antitetánica, anti Hepatitis B), 5 meses en Inmunoglobulina polivalente IM (pos-contacto Virus de la Varicela-Zóster o Virus del Sarampión), Inmunoglobulina EV de 8-10-12 meses dependiendo si la dosis fue estándar-alta-muy alta, 5 meses en concentrado fe hematíes, 6 meses en sangre total y 7 meses en plasma o plaquetas (15).

En el caso de uso de Ig-anti-D para gestantes Rh negativo debidamente indicada, en vista de la baja dosis de anticuerpos que contiene, no se ha demostrado reducción de la respuesta inmune de las vacunas y se pueden administrar simultáneamente (en sitios de inoculación distintos) (15).

En la situación especial de las gestantes con VIH se recomienda especialmente la vacunación para hepatitis B (cuadruplicar la dosis y administración de 4 dosis a los 0,1,2 y 6-12 meses), hepatitis A (a partir de las 14 semanas con dosis de refuerzo a los 6 meses), anti neumocócica (13-valente a partir de las 14 semanas y 23-valente 4 semanas después) y COVID-19 (2 dosis con intervalos de 3-4 semanas en cualquier trimestre) (15).

Es importante sintetizar en nuestro medio, con propósitos de facilitar la práctica clínica y la asesoría durante el control prenatal, las recomendaciones del Consenso Venezolano de

Vacunación en la Mujer, Consenso Venezolano de Inmunizaciones del Adulto 2020-2021, CDC, ACIP, ACOG, AEP, Hospital Clínic de Barcelona, el NHS, la SAVE, la SOCHIPE, el IMSS y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para las inmunizaciones maternas durante la gestación (5,7, 12-23) (Cuadro 1).

Hay que tomar en cuenta que no se deben seguir “falsas contraindicaciones” para administración de vacunas en la gestación, bien sea por desconocimiento del personal sanitario o por creencias populares tales como infecciones de vías aéreas superiores con fiebre leve (excepto en el caso de la vacuna contra la COVID-19 y que no se haya descartado la enfermedad), diarreas, alergias, asma u otras manifestaciones atópicas, lactancia materna, tratamiento con antibióticos, corticoides a dosis bajas o de acción local, dermatosis, enfermedades crónicas o enfermedades neurológicas no evolutivas (2).

Futuro de la vacunación en el embarazo

La expansión de la vacunación en las gestantes está en curso, actualmente con registros en varias fases de ensayos clínicos de cientos de candidatos a vacuna, alrededor del mundo, para enfermedades con alta repercusión en la morbimortalidad materno fetal, incluyendo la aparición de nuevas vacunas para la COVID-19 (adicional a las ya aprobadas por la OMS), infección por VIH, malaria, dengue, infección por virus sincitial respiratorio, zika, infección por estreptococos del grupo B, infección por citomegalovirus y ébola (14,17,18,24,25).

Frecuentemente, las mujeres son excluidas de ensayos clínicos durante el embarazo y la lactancia, lo que origina una brecha masiva en el conocimiento de la dosificación adecuada, seguridad y eficacia de las vacunas para la madre y la subsecuente respuesta inmune para el feto-neonato-lactante (4,17,18,24). Si bien el embarazo necesita ser respetado como una condición con modificaciones fisiológicas en la inmunología de la madre y el feto, la inclusión de las gestantes en ensayos clínicos de candidatos a vacunas necesita ser visto como un elemento crucial de la investigación, debiendo por tanto ser priorizada.

Cuadro 1. Resumen de Recomendaciones de Inmunizaciones Maternas (5,7,12-17)

Vacuna	Indicadas durante el embarazo	Pueden ser aplicadas durante el embarazo en poblaciones de riesgo específico elevado	Contraindicadas durante el embarazo	Pueden ser aplicadas en el posparto/lactancia
Influenza (inactivada)	X			X
Influenza (atenuada)			X	X
Toxoide tetánico, diftérico (Td)	X			X
Toxoide tetánico, diftérico, pertussis acelular (Tdap)	X			X
COVID-19 (ARNm, vectores virales, virus vivos inactivados)	X			X
Neumococo Conjugada (VNC13) Polisacáridos (VNP23)		X		X
Meningococo conjugado (MenACWY) y meningococo serogrupo B		X		X
Hepatitis A		X		X
Hepatitis B		X		X
Virus de Papiloma Humano			X	X
Sarampión-Parotiditis-Rubéola			X	X
Varicela			X	X
Fiebre Amarilla		X	X	X
BCG				X
Rabia		X		X
Poliomielitis (VIP)		X		X
Poliomielitis oral			X	X
Fiebre Tifoidea (inactivada)		X		X
Fiebre Tifoidea oral			X	X
Encefalitis japonesa		X		X
Encefalitis centroeuropea		X		X
Cólera		X		X
Ántrax		X		X
Herpes Zóster			X	X
Haemophilus influenzae tipo B				X
Rotavirus oral			X	X

Los datos obtenidos en el embarazo en candidatos a vacuna de virus vivos atenuados, como pasó en ensayos clínicos en dengue y ébola, se obtienen generalmente de pacientes que se vacunaron inadvertidamente durante el embarazo, por lo que no constituyen evidencia suficiente para establecer sus riesgos sobre el embarazo, si bien se ha observado que los resultados adversos no parecieran superar a la incidencia en población general (24,25).

Entre los retos que enfrentan los estudios de candidatos a vacunas en la gestación está el poder enrolar un gran número de pacientes para poder evaluar resultados adversos relativamente poco frecuentes como las anomalías fetales, muertes fetales ante parto o muertes maternas. También, el reclutamiento se puede dificultar ante las recomendaciones de salud pública para disminuir la exposición como en el caso de la COVID-19 y cambios epidemiológicos de las enfermedades, como en los casos del dengue, zika y ébola (24,25).

Los estudios a realizar a futuro para el desarrollo de nuevas vacunas durante el embarazo a partir de la experiencia generada por la pandemia COVID-19, debieran enfocarse en la inmunogenicidad generada, farmacocinética de los anticuerpos generados por la vacunación, número de dosis a emplear, “*timing*” de inmunización en el embarazo, efectos producidos por la coadministración con otras vacunas o el uso de esquemas heterólogos, la inducción de anticuerpos en leche materna, protección generada por la vacunación en lactantes y duración de la misma, finalmente la magnitud y diversidad de la respuesta celular inmune (adaptativa e innata) pos-vacunación (11).

CONCLUSIONES

La vacunación durante el embarazo tiene una serie de particularidades que hacen necesaria una cuidadosa asesoría por el equipo de salud perinatal, la utilización de la mejor evidencia disponible y los consensos de sociedades científicas constituyen una herramienta en la práctica clínica que permiten una toma de decisiones por parte de la madre que constituya el mayor beneficio esperado para la madre y el

feto-neonato-lactante con el menor riesgo posible derivado de la infección a prevenir y la vacuna a utilizar.

La consideración de la existencia de determinadas vacunas, como cuando se considera el uso de aquellas basadas en virus vivos atenuados, que se deberían evitar dado el riesgo teórico que implican sobre el producto de la concepción, no debe disuadir al clínico de recomendar el uso de aquellas con indicación clara de utilización de rutinaria o en el balance de sopesar riesgo específico elevado de desarrollar una infección con alta repercusión en la morbimortalidad materna o del feto-neonato-lactante. El conocimiento de los períodos en el desarrollo humano de máxima susceptibilidad fetal y la interacción inmunitaria del binomio madre-feto, así como la respuesta inmunitaria humoral y/o celular generado por las vacunas, soporta el manejo protocolizado en la mayor parte de los casos.

Aunque en términos generales no se modifican las pautas de dosificación e intervalos de esquemas de vacunación, existen escenarios específicos en el embarazo, como en las pacientes con infección por VIH, la vacunación en caso de presencia de heridas, las vacunas por COVID-19 o el uso de hemoderivados y/o inmunoglobulinas, en que el clínico debe recomendar conductas diversas en función del escenario observado. En aquellos casos en que no es recomendable o está contraindicada una determinada inmunización se puede iniciar durante el puerperio sin detrimento de la lactancia materna.

El desarrollo de vacunas continúa en forma exponencial, en gran parte impulsado por los esfuerzos realizados durante la pandemia COVID-19 y la experiencia obtenida en un período de tiempo bastante corto, en comparación con el desarrollo de vacunas previas para otras patologías en el pasado. Una gama de enfermedades de serias repercusiones en el embarazo podría verse beneficiada en un futuro bastante próximo, si se resuelven positivamente los problemas presentados en los ensayos clínicos de candidatos a vacuna en el embarazo y la lactancia, obteniendo datos suficientes para su aprobación por las agencias reguladoras, y logrando pasar a su utilización clínica.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. How do vaccines work? Geneva, Switzerland: WHO 2022. Disponible en: https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=EAIaIQobChMIjefxgMXx9QIVlMqGCh1StAvjEAAAYASAAEgJvI_D_BwE.
2. Fernández R, Rísquez A, Ghisays G, Córdova J, Castillo O. Aspectos generales en vacunación. En: Toro J, Fernández M, editoras. Consenso Venezolano de Vacunación en la Mujer. Caracas: Editorial Ateproca; 2012.p.1-13.
3. Toro J, Fernández M. Prólogo. En: Toro J, Fernández M, editoras. Consenso Venezolano de Vacunación en la Mujer. Caracas: Editorial Ateproca; 2012.p.V-VII.
4. Jones C, Calvert A, Le Doare K. Vaccination in Pregnancy-Recent Developments. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(2):191-193.
5. Toro J, Pérez R, González F. Vacunación durante el embarazo y el puerperio. En: Toro J, Fernández M, editoras. Consenso Venezolano de Vacunación en la Mujer. Caracas: Editorial Ateproca; 2012.p.57-68.
6. Zapata L. Prevención y eliminación del síndrome de rubéola congénita. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2006;66:187-190.
7. Redondo M, Rísquez A, Echezuría L, Zabaleta M, Hernández M, Castillo Y. Consenso de Inmunizaciones del adulto 2020-2021. *Bol Venez Infectol*. 2021;32(1):69-75.
8. Wilcox C, Holder B, Jones C. Factors Affecting the FcRn-Mediated Transplacental Transfer of Antibodies, and Implications for Vaccination in Pregnancy. *Front Immunol*. 2017;8:1294.
9. Calvert A, Jones C. Placental transfer of antibodies and its relationship to vaccination in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30:268273.
10. Andreas N, Kampmann B, Le Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91:629635.
11. Abu-Raya B, Madhi S, Omer S, Amirthalingam G, Giles M, Flanagan K, et al. Global Perspectives on Immunization Against SARS-CoV-2 During Pregnancy and Priorities for Future Research: An International Consensus Paper from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders. *Front Immunol*. 2021;12:808064.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Las vacunas y el embarazo: Las 7 cosas principales que usted debe saber. Atlanta (GA): CDC 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/pregnant-women/need-to-know-sp.html>
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Maternal Immunization. Washington (D.C.): ACOG. 2018. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/06/maternal-immunization>.
14. World Health Organization. Vacunas contra la COVID-19. Geneva, Switzerland: WHO. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.
15. Servicio de Medicina Materno Fetal, Hospital Clínic. Vacunas y gestación. Barcelona, España: Hospital Clínic. 2022. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/vacunas-y-gestacion.html>.
16. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Vacunas antes, durante y después del embarazo. Madrid, España: AEP; 2021. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/embarazo-y-vacunas-tabla_v.3_jul2021_0_0.pdf.
17. Centers for Disease Control and Prevention ACIP Vaccine Recommendations and Guidelines. Atlanta (GA): CDC. 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/index.html>.
18. Etti M, Calvert A, Galiza E, Lim S, Khalil A, Le Doare K, et al. Maternal vaccination: A review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(4):459-474.
19. National Health Service. Vaccination in pregnancy. London, United Kingdom: NHS 2023. Disponible en: <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/vaccinations/>.
20. Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología. Vacunación en el embarazo. Buenos Aires, Argentina: SAVE. 2023. Disponible en: <https://save.org.ar/equipo-de-salud/vacunacion-en-el-embarazo/>.
21. Sociedad Chilena de Pediatría. Vacunación en el embarazo. Santiago de Chile, Chile: SOCHIPE 2023. Disponible en: https://sochipe.cl/docs/VACUNACION_EMBAZAZO.pdf.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. Vacunación en la embarazada. Ciudad de México, México: IMSS. 2023. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/580GRR.pdf>.
23. Ministerio de Salud y Protección Social. Esquema de vacunación de Colombia. Bogotá, Colombia: Minsalud. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/afiche-esquema-vacunacion-col.pdf>.
24. Vress D. Future vaccines in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;76:96-106.
25. Paz-Bailey G, Adams L, Wong JM, Poehling K, Chen W, McNally V, et al. Dengue Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(No. RR-6):1-16.

Anatomical studies at Universidad Central de Venezuela during 1763-1963

Estudios anatómicos en la Universidad Central de Venezuela durante 1763-1963

Rafael Romero-Reverón^{1,2}

SUMMARY

*In Venezuela, Medical studies began in 1763 at Real and Pontifical University of Caracas, conducted by Lorenzo Campins y Ballester. Afterward, José María Vargas, as the first rector of the successive University of Caracas, 1827 reformed the studies of Medicine, Surgery, and Anatomy. He gave lectures and performed anatomical dissections for 25 years. Vargas wrote *Curso de Lecciones y demostraciones Anatómicas* in 1838. Even under precarious conditions for medical education, a saga of anatomists managed to persist in anatomical studies in Venezuela. In the 20th century, a progressive development in anatomical studies began, led by Luis Razetti and extended by José Izquierdo. Subsequently, these improvements were promoted and developed in both medical schools of the Central University of Venezuela by Jesús Yerena, founder of the Anatomical Museum, and by Francisco Montbrun, founder of “José María Vargas” Medical School and its chair of human anatomy.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.26>

ORCID: 0000-0002-6904-5448

¹Profesor Titular, Cátedra de Anatomía Normal, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

²Miembro numerario de la Sociedad Venezolana de la Historia de la Medicina. E-mail: rafa1636@yahoo.es

Keywords: *José María Vargas, Venezuelan anatomists, anatomical studies in Venezuela, Universidad Central de Venezuela.*

RESUMEN

*En Venezuela los estudios de Medicina comenzaron en 1763 en la Real y Pontificia Universidad de Caracas, gestionado por Lorenzo Campins y Ballester. Posteriormente José María Vargas, como primer rector de la sucesiva Universidad de Caracas, a partir de 1827 reformó los estudios de Medicina, Cirugía y Anatomía. Impartió conferencias y realizó disecciones anatómicas durante 25 años. Vargas escribió *Curso de Lecciones y demostraciones Anatómicas* en 1838. Incluso en condiciones precarias para la enseñanza de la medicina, una saga de anatomistas logró persistir en los estudios anatómicos en Venezuela. En el siglo XX se inició un desarrollo progresivo de los estudios anatómicos, liderado por Luis Razetti y ampliado por José Izquierdo. Posteriormente, estas mejoras fueron promovidas y desarrolladas en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela por Jesús Yerena, fundador del Museo Anatómico y por Francisco Montbrun, fundador de la escuela de medicina “José María Vargas” y de su cátedra de anatomía humana.*

Palabras clave: *José María Vargas, anatomistas venezolanos, estudios anatómicos en Venezuela, Universidad Central de Venezuela.*

Recibido: 1 de julio 2023

Aceptado: 18 de julio 2023

INTRODUCTION

Human anatomy is an ancient and primordial science within the vast and complex field of medicine. Its systematic knowledge started with the investigations of Herophilus and Erasistratus in the 6th century BC. Despite the great difficulties, inconveniences, limitations, and obstacles they entailed and imposed for many centuries, little by little it began to be recognized that good medicine and/or surgery were not possible without a good and very accurate knowledge of human anatomy. In Latin America, the formal teaching of human anatomy within medical studies began in the mid-17th century, when the first universities in America were established, which began teaching medicine in Santo Domingo (1538), Mexico (1578), Peru (1634), New Guatemala (1681), Quito, (1693), Caracas (1763) and others. In the United States, the first was the University of Pennsylvania (1779). The purpose of this article is to give a brief overview of anatomical studies at Universidad Central de Venezuela from its beginnings in 1763 until 1963.

The Chair of Medicine

Medical studies in Venezuela began much later, in 1763. That is, there was a remarkable delay of 42 years after the foundation of the first university established in Venezuela; the Royal and Pontifical University of Caracas in the year 1721, by the disposition of King Philip V. In the beginning, the university offered degrees only in Theology, Philosophy, and Law. The official language was Latin.

Thanks to the initiative and management of Lorenzo Campins y Ballester (1726-1785), a Spanish physician, medical studies began in Venezuela. He promoted the creation of a Chair of Medicine, which became a reality in 1763 when he obtained permission from King Charles III for the teaching of medicine in the Province of Venezuela (1,2).

In the Prima Chair of Medicine, the knowledge imparted was based on basic notes on medicine and elementary notions of human anatomy, taken from Campins and Ballester, since there were no medical books available in Venezuela. Medical

studies consisted of two parts: theoretical and practical. The theoretical curriculum consisted of subjects such as physiology, botany, pathology, hygiene, therapeutics, and notions about urine and pulse. There were additional limitations: there were no anatomical models or drawings, no dissections, no libraries, and no textbooks. Nor was there a printer in Caracas for teaching purposes. Students had to copy the notes dictated by Campins and Ballester, which they had to memorize and then recite, to demonstrate learning the subjects (1).

Their first courses failed for several reasons, among them the lack of textbooks or manuals, the increase in quackery, and the scarce social interest in the medical profession. Despite the precarious conditions for medical education, Campins y Ballester managed to make medicine in Venezuela acquire a certain rank and respectability in the university cloisters. For 22 years, Campins y Ballester directed and dictated his classes at the Chair Prima de Medicina at Real y Pontificia Universidad de Caracas (2).

Anatomical studies between 1785 and 1826

After Campins and Ballester's death in Caracas, he was succeeded in 1785 by Francisco Molina (1753-1788), his pupil and the first graduate physician in Venezuela. He continued the functions that Campins y Ballester had in the Prima Chair of Medicine. Molina continued teaching based on basic notes of medicine and very elementary notions of human anatomy made by his teacher Campins y Ballester, who, as already mentioned, tried to palliate with these notes the continuous lack of medical books in Venezuela. Molina did not change his previous methodology in medical studies. He died three years later and was succeeded by Felipe Tamariz in 1788, the second physician to graduate in Venezuela and also a student of Campins y Ballester (1,3).

Felipe Tamariz (1759-1814) obtained his doctorate in medicine in 1788. Tamariz's conceptual training in medicine brought him closer to the Greek medical school group of Methodists, for whom the balance of elements and humors plays a key role in the preservation or restoration of health (4). As Professor at the

Royal and Pontifical University of Caracas, he introduced pedagogical reforms: he adopted the works of the Spaniards Bartolomé Serena and Antonio Medina for anatomical-surgical teaching, and the work of Scotsman William Cullen, *First fines of the practice of Physic*, an extensive treatise on medicine. These books were used as guides for teaching practical medicine and physiology (5).

Felipe Tamariz established with his teaching work the first reform of teaching in the field of medical studies in Venezuela. He also participated in activities that supported the independence of Venezuela and when Caracas was attacked by Spanish troops, he died when he was shot by these troops during the patriot exodus to the east of the country in 1814.

After Tamariz's death, José Joaquín Hernández (1776-1850) succeeded him at the University in 1815. In practice, his teaching work was greatly restricted and compromised by the long and bloody Venezuelan War of Independence (1811-1821). This war interrupted education at all levels for several periods. These difficulties continued during later rebellions until 1826 when attempts to re-establish medical studies within the new republican university began. Hernández was one of the drafters of the republican statutes of the university-sanctioned by Liberator Simón Bolívar in 1827. José Hernández became a professor of Public Hygiene and Physiology at Universidad de Caracas until he died in 1850 (4).

Reform in the study of human anatomy

With the approval of the new republican statutes of 1827, drawn up by the cloister and sanctioned by the national executive power - assumed by the Liberator Simón Bolívar - the University of Caracas and Faculty of Medicine were created. (2,4). José María Vargas was its first rector from 1827 to 1832 (Figure 1). José María Vargas (1786-1854) studied Medicine at Universidad Real y Pontificia de Caracas and was a disciple of Tamariz. After four years of study, he obtained his Doctor of Medicine degree in 1808, after which he embarked for Edinburgh (Scotland) to perfect his medical and surgical studies in Anatomy, Surgery, Botany, and Chemistry. He was appointed a Fellow of the Royal College of

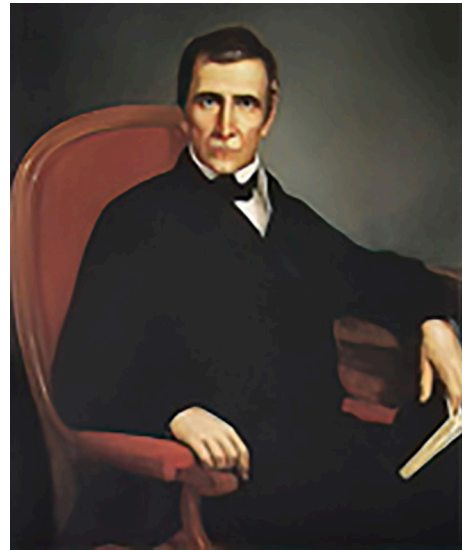


Figure 1. José María Vargas by Martín Tovar y Tovar (1875). https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jos%C3%A9_Mar%C3%ADa_Vargas_by_Mart%C3%ADn_Tovar_y_Tovar.jpg

Surgeons of the United Kingdom in 1816 and remained in the UK until 1818. He then settled in Puerto Rico between 1818 and 1824 (2,7,8).

José María Vargas returned to Venezuela in 1825, working as a physician and surgeon in the hospitals of Caracas. Starting in 1826, Vargas devoted himself to teaching as a professor of the subject "Anatomy," first in classes taught in his own home and then at the University. He joined the new University with an innovative and reformist spirit, as he added to his lessons of general and descriptive anatomy, various methods of study and research, including anatomical dissection, which he taught for 25 years. As well Vargas changed the official language for dictating classes from Latin to Spanish (4,7,9).

He also conducted various investigations and authored medical books and publications (10,11). His educational work was extensive. Vargas wrote *Curso de Lecciones y demostraciones Anatómicas en la Universidad de Caracas* (Figura 2), which was the first book on the subject written and printed in Venezuela in 1838 and was instituted as an official text for about 37 years in the chair of Anatomy (12).



Figure 2. Curso de lecciones y demostraciones anatómicas en la Universidad de Caracas. Autor: José María Vargas. <https://museodellibrovenezolano.libroria.com/curso-de-lecciones-y-demostraciones-anatomicas-en-la-universidad-de-caracas>

In 1840 José M. Vargas inaugurated the chair of Surgery and published his *Manual de Cirugía* in 1841, he was its professor for many years, as well as of Chemistry (as part of the medical studies of the time). In 1842 he wrote *Curso de Lecciones de Química*. Vargas reformed and introduced changes in medical studies, in specialties of Surgery, Anatomy, and Chemistry, and promoted the development of other disciplines at the University. José María Vargas died in New York in 1854 (7,13).

Anatomical studies during the second half of the 19th century

After the death of José M. Vargas, a competition was called for the chair of Anatomy, and José Briceño Carmona (1807-1890) was declared the proprietary professor in 1855. He was a disciple

of Vargas (14,15). As Vargas' successor, José Briceño followed his teaching methods and used his book *Curso de Lecciones y demostraciones Anatómicas en la Universidad de Caracas*, as well as Fort's text and Jean Cruveilhier's treatise of descriptive anatomy (16).

When Briceño Carmona retired in 1883, Alejandro Frías Sucre (1835-1900) replaced him in the chair of Anatomy. One of Vargas' last disciples, Alejandro Frías taught from 1884 to 1893, adapting Marie P. Sappey's treatise on human anatomy (15,17).

Due to prolonged socioeconomic precariousness and continuous rebellions throughout Venezuela during the second half of the 19th century, teaching conditions decreased notably and progressively, with a consequent decrease in the quantity and frequency of anatomical dissections until they practically disappeared.

Alejandro Frías was succeeded in the chair of Anatomy in 1893 by Pablo Acosta Ortiz (1864-1914), who incorporated Leo Testut's treatise on human anatomy as a text for teaching anatomy at the University in 1893 (15,18).

Anatomical studies between 1896 and 1952

In 1896 Luis Razetti Martínez (1862-1932), succeeded Acosta Ortiz in the chair of Anatomy. Razetti did a remarkable job in the field of teaching as a professor of Anatomy for 16 years. He introduced the concepts of Darwin's theory of evolution into the Anatomy curriculum. Among his contributions is the establishment in 1911 of the Anatomical Institute, where anatomical dissections were progressively restarted (2,19,20). Luis Razetti, along with a group of physicians, promoted a slow but fruitful recovery and gradual progress of medicine in Venezuela during the first thirty years of the 20th century.

Dr. José Izquierdo Esteva (1887-1975) 1915 was one of the founders of the chair of Anatomy at Instituto Anatómico, who later replaced Luis Razetti in this chair of Anatomy in 1917. Izquierdo performed outstandingly in both the teaching and practice of anatomical dissection. He was a diligent teacher until his retirement in 1952. Izquierdo taught his classes

and made drawings relevant to the teaching of this discipline, based on Testut-Latrajet Treatise on Human Anatomy (21,22).

Expansion at the Faculty of Medicine (1953-1963)

After José Izquierdo retire in 1952, his pupils Jesús Yerena and Francisco Montbrun continued the modernization of anatomical studies at a time when a series of administrative and structural reforms took place at the Ciudad Universitaria of Universidad Central de Venezuela (Figura 3).



Figure 3. Anatomy lesson by Dr. José Izquierdo. On the right side is Dr. Jesús Yerena, at the center Dr. José Izquierdo and with a brown coat Dr. Francisco Montbrun. Painted by Fantuzzi, 1950 Anatomical Institute, U.C.V. (Photo by Rafael Romero Reverón).

Jesús Yerena (1917-1970), remained in charge of the chair of Anatomy at the newly created Ciudad Universitaria. He not only devoted himself to advanced teaching but also carried out laborious dissection work and meticulous anatomical studies to found the Anatomical Museum of Anatomical Institute of Ciudad Universitaria in 1963. Yerena published with Luis Plaza Izquierdo an Atlas of Dissection by Regions. He also trained several prominent anatomists, who continued to optimize the teaching of human anatomy at the “Luis Razetti” School of Medicine in Universidad Central de Venezuela (23,24).

By the late 1950s, new facilities for medical studies were needed in Venezuela. Starting in 1956, Francisco Montbrun (1913-2007) led a group of professors who promoted the creation of the “José María Vargas” School of Medicine at Universidad Central de Venezuela (25,26). Montbrun was one of the founders of this new medical school and head of its new anatomy chair in 1960, where he carried out pedagogical and structural reforms, teaching classes until his retirement in 2001. His lectures were governed by Henri Rouviere’s treatise on anatomy. Montbrun did not only outstanding work in teaching but also contributed with his books on Neuroanatomy. Moreover, Francisco Montbrun prepared a number of meritorious anatomists, who continued to improve the teaching of human anatomy at “José María Vargas” medical school (26,27).

Medical studies in other Venezuela regions

In 1810, Universidad de Mérida de los Caballeros was founded, but the teaching of Medicine was interrupted on many occasions by the bloody and prolonged war of independence and subsequent rebellions, which is why no doctors graduated from this university until after 1860 and in small numbers. Only much later, the teaching of medicine began to expand with the founding of Universidad del Zulia in 1891 and Universidad de Carabobo in 1892 (2,28). The contributions of these other universities in the training of physicians during the 19th century in Venezuela were minor in terms of the number of graduates during this period of time. Subsequently, the contribution of these and other new universities to medical studies began to manifest itself progressively in the 20th century, adding Universidad Experimental Francisco Miranda at Coro on Falcon state and Universidad Experimental Romulo Gallegos on San Juan de Los Morros in Guarico state, both founded in 1977.

DISCUSSION

The medical studies conducted by Lorenzo Campins y Ballester were from their inception in 1763 and during the 19th century in Venezuela

confined first to the Royal and Pontifical University of Caracas and later to its successors, Universidad de Caracas, renamed by Antonio Guzmán Blanco (president of Venezuela) as Universidad Central de Venezuela in 1884 (29). José María Vargas, as the first rector of the University of Caracas, reformed the studies of Medicine, Surgery, Anatomy, and Chemistry, he lectured and performed anatomical dissections for 25 years. Vargas wrote *Curso de Lecciones y demostraciones Anatómicas en la Universidad de Caracas* in 1838, this book in its time was relevant to medical education beyond its content, also for being the first to be published on this subject in Venezuela. Even under precarious conditions for medical education, a saga of anatomists managed to persist in anatomical studies in Venezuela (30). In the 20th century, a progressive development and improvement of anatomical studies began, led by Luis Razetti and later improved by José Izquierdo. Subsequently, these improvements were promoted and developed in both medical schools of the Central University of Venezuela by Jesús Yerena, founder of its Anatomical Museum, and by Francisco Montbrun, founder of “José María Vargas” Medical School and its chair of anatomy.

REFERENCES

- González M. Lorenzo Campins y Ballester Moisés: Quijote, Apóstol y Héroe de la medicina venezolana, Universidad Central de Venezuela. CDCH, Caracas. 2006;175-176,331,383.
- Archila R. Historia de la Medicina en Venezuela. Universidad de Los Andes, Ediciones del Rectorado. 1966;191-204, 207-211, 248-249, 282-286. Mérida.
- Ceferino A. Los estudios Anatómicos en Venezuela Prensa Cilíndrica Sociedad de Salud Pública, Caracas, Venezuela. 1963:1-94.
- Perera A. Historia de la Medicina en Venezuela. Imprenta Nacional. Caracas. 1951;129-135,139-148,155-156.
- Dos Ramos F, Carrasco M, Chacín L. El primer texto utilizado para la docencia Médica en Venezuela. Arch Hosp Vargas. Caracas. 1999:83-85.
- Torchia J. Un manuscrito médico filosófico del siglo XVIII en Venezuela Anuario de Filosofía Argentina y Americana. 2001-2002;18-19,163-176.
- Villanueva L. Biografía del Doctor José Vargas. 1883 Caracas, Imprenta Nacional, Reimpreso. 1954:340-362.
- Romero Reverón R. José María Vargas (1786-1854). Un anatomiste Vénézuélien. Vesalius. 2020;XXVI, 2:77-85.
- Puigbo J. Vargas José María (1786-1854). En Diccionario Biográfico Médico Hispanoamericano. 1556. Editorial Ateproca, Caracas, Venezuela, 2007. ISBN 980-6905-253.
- Romero Reverón R. La labor educativa del Dr. José María Vargas en anatomía humana y otras ciencias. International J Morphology. 2014;32(3):794-797.
- Bruni B. José María Vargas. Obras Completas. I-VI. Talleres Gráficos de Ávila Arte. Caracas. 1986.
- Romero Reverón R. José María Vargas (1786-1854): Reformer of anatomical studies in Venezuela. Clin Anat. 2013;27(2):150-153.
- Angulo L. Resumen Cronológico de la Historia de la Medicina en Venezuela. Editor Angulo Fontiveros, Caracas. 2015;108-114.
- De Los Ríos J. José Briceño Carmona. En Médicos Venezolanos. 1893:95-105.
- Rodríguez P. Historia Médica de Venezuela hasta 1900, Editores Parra León Hermanos, Caracas. 1931;229-230,300,327-328,385-386.
- Briceño-Iragorry L, Valero G. Don José de Briceño Colección Razetti. VII. (5). Caracas: Editorial Ateproca; 2009;127-149.
- Ceferino A. Dr. Alejandro Frías Sucre. Historia de la Medicina en Venezuela. Sesenta Figuras Médicas en la Segunda mitad del siglo XIX. Universidad Central de Venezuela, Caracas. 1965;5:1-3.
- Briceño-Iragorry L. Grandes maestros de la cirugía venezolana. Gac Méd Caracas. 2004;113:(1):65-71.
- Montbrun F. Razetti, anatomista. Colección Razetti. I. Caracas: Editorial Ateproca; 2005:159-171.
- Álvarez A. Instituto Anatómico Dr. José Izquierdo. Cien Años de Historia (1911-2011). 37-52, 82-83. Impresos Rubel C.A., Caracas ISBN 978-980-18-0568-7
- Plaza Izquierdo F. José Izquierdo. Científico, humanista y cristiano. Caracas: Edic Trípode; 1989. ISBN 980-208-122-1.
- Gómez J, Briceño-Iragorry L, Rabi M. Izquierdo Esteva José Benito de la Consolación (1887-1975). Diccionario Médico Biográfico Hispanoamericano. Caracas: Editorial Ateproca; 2014;25-1381. ISBN 980-6905-25-3.
- Loyo D, Blandenier C. Jesús Yerena: Fundador del Museo Anatómico del Instituto Anatómico de la UCV. Revista de la Facultad de Medicina. 2008;31(1):75-80.
- Gómez J, Briceño-Iragorry L, Rabi M. Jesús Yerena (1917-1970). Diccionario Biográfico Médico Hispanoamericano. Caracas: Editorial Ateproca; 21-1572. 2014. ISBN 980-6905-25-3.

ANATOMICAL STUDIES DURING 1763-1963

25. Montbrun F. Apuntes sobre la historia de la Escuela José María Vargas. Rev Facul Med Caracas. 1992;15(2):144-146.
26. Cruz L, Romero Reverón R. Francisco Montbrun (1913-2007), outstanding Venezuelan anatomist. Rev Arg de Anat Clin. 2020;12(3):144-149.
27. Briceño-Iragorry L, Plaza RF, Plaza IF. Francisco Montbrun (1913-2007). Doctores Venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Caracas: Editorial Ateproca; 2014:330-332. ISBN 978-980-415-006-7.
28. Parra A. Eloy Paredes. Fernández Peña, el Rector Guerrero. Mérida, Ediciones del Vicerrectorado Académico-ULA. 1998:9-50. <http://web.ula.ve/archivohistorico/> 2017/03/02/dr-eloy-paredes-1814-1880/
29. Decreto del 24 de septiembre de 1884. Art. 5. Leyes y Decretos de Venezuela. Tomo10:443, documento número 2.453. Reedición de la Academia de Ciencias Políticas y Sociales. Caracas, Venezuela; 1983;20.
30. Romero Reverón R. La Evolución en los Estudios Anatómicos en Venezuela durante el Siglo XIX. The evolution in anatomical studies in Venezuela during the 19th century. Gac Méd Boliviana. 2022;45(1):56-59.

Historia de los Congresos Organizados por la Academia Nacional de Medicina de Venezuela

History of the Congresses Organized by the National Academy of Medicine of Venezuela

Lilia Cruz

RESUMEN

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela (ANM) ha realizado diez y nueve congresos en sus 119 años de existencia. Los primeros cinco tuvieron por nombre “Congreso Venezolano de Medicina” (CVM). A partir del VI se denominan “Congreso Venezolano de Ciencias Médicas”. El 11 de junio de 1908, acogiendo una proposición del Dr. Luis Razetti, la ANM acordó organizar el “Primer Congreso Venezolano en Caracas en el mes de julio de 1911 para contribuir a la celebración del centenario de la independencia”. “Será una institución científica que forma parte de la estructura intelectual del país... Su objeto es estimular el estudio de nuestra patología regional y ser una gran tribuna desde la cual todos los investigadores venezolanos pueden anunciar al mundo el resultado de sus estudios originales” (1). El Gobierno Nacional aprobó la celebración del Congreso en 1910. Su Reglamento fue publicado en la Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela. Los Congresos de Medicina ocurrieron en 1911, 1917, 1921, 1924 y 1926, con el respaldo del Gobierno del General Juan Vicente Gómez y su Ministerio de Instrucción Pública. Se

dedicaron al estudio de las enfermedades endémicas y su distribución geográfica, para construir la geografía médica de Venezuela, y a la promoción de la higiene y del saneamiento ambiental como base del progreso. Permitieron realizar, discutir y publicar numerosos e importantes estudios sobre medicina, cirugía, pediatría, obstetricia y ginecología, salud pública, patología tropical, farmacia y odontología. Publicaron acuerdos y recomendaciones que tuvieron impacto en la realidad. Los siguientes catorce Congresos fueron realizados en los años 1955, 1967, 1971, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 2000, 2004, 2008, 2013, 2019 y 2021. Las ciudades de Caracas, Valencia, Maracaibo, Maracay, Mérida, Barcelona-Puerto La Cruz y Ciudad Bolívar han sido sedes. Los trabajos científicos presentados fueron publicados en libros de “Memoria” o en la Gaceta Médica de Caracas. El XX Congreso será realizado en Caracas del 2 al 4 de noviembre de 2023. Los CVM han expresado y contribuido al progreso y desarrollo de las Ciencias Médicas e instituciones de educación y salud, en Venezuela, siguiendo los avances de la ciencia universal.

SUMMARY

The Venezuelan National Academy of Medicine (ANM) has held nineteen congresses in 119 years of existence. The name “Venezuelan Congress of Medicine” (CVM) applied to the first five. After that, the name changed to “Venezuelan Congress of Medical Sciences”. On June 11, 1908, accepting a proposal from Dr. Luis Razetti, the ANM agreed to organize the “First Venezuelan Congress in Caracas in July 1911 to contribute to the celebration of the centenary of independence.” “It will be a scientific institution that is part of the intellectual

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.3.27>

ORCID 0000-0001-6405-1059

Individuo de Número Sillón XIX, ANM
Profesora Titular de Fisiología, UCV
Autor de correspondencia: Dra. Lilia Cruz.
E-mail: lcr13118@gmail.com

Recibido: 24 de agosto 2023
Aceptado: 30 de agosto 2023

structure of the country ... Its purpose is to stimulate the study of our regional pathology and to be a great platform from which all Venezuelan researchers can announce to the world the result of their original studies” (1). The National Government approved the holding of the Congress in 1910. Its Regulations were published in the Official Gazette of the United States of Venezuela. The Congresses of Medicine took place in 1911, 1917, 1921, 1924, and 1926, with the support of the Government of General Juan Vicente Gómez and his Ministry of Public Instruction. They were dedicated to the study of endemic diseases and their geographical distribution, to building the medical geography of Venezuela, and to the promotion of hygiene and environmental sanitation as the basis for progress. They made it possible to conduct, discuss and publish numerous important studies on medicine, surgery, pediatrics, obstetrics and gynecology, public health, tropical pathology, pharmacy, and dentistry. They published agreements and recommendations that had an impact on reality. The following fourteen Congresses were held in the years 1955, 1967, 1971, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 2000, 2004, 2008, 2013, 2019 and 2021. The cities Caracas, Valencia, Maracaibo, Maracay, Mérida, Barcelona-Puerto La Cruz, and Ciudad Bolívar have been hosts. The scientific papers presented were published in books of “Memory” or the Gaceta Médica de Caracas. The XX Congress will be held in Caracas from November 2 to 4, 2023. The Congresses have expressed and contributed to the progress and development of Medical Sciences and institutions in Venezuela, following the advances of universal science.

Dos nombres, dos etapas

El nombre: “**Congreso Venezolano de Medicina**” fue acordado en 1908 y fue aplicado por primera vez en 1911, cuando la ANM realizó su primer congreso entre el 24 de junio y el 4 julio de ese año. Se mantuvo hasta el V Congreso (19 - 25 diciembre de 1926). A partir del VI, realizado en 1955, se adoptó el nombre de **Congreso Venezolano de Ciencias Médicas**. El cambio de nombre, que había sido aprobado en 1924, fue ratificado en 1952. Un intervalo de 29 años separó el V del VI congreso, durante el cual la medicina, el país y la sociedad venezolana sufrieron cambios muy importantes; por ello podemos decir que hay dos etapas en la realización de los Congresos organizados por la Academia (1). En este artículo vamos a referirnos sólo a la primera etapa.

Primera etapa

I Congreso Venezolano de Medicina

La historia comienza el 11 de junio de 1908 cuando, acogiendo una proposición del Secretario de la Junta Directiva, Dr. Luis Razetti, la ANM aprobó el acuerdo para la creación del Congreso Venezolano de Medicina en los siguientes términos (2):

Considerando:

Que la fundación de la medicina científica en Venezuela fue una consecuencia inmediata de la Independencia Nacional, porque las ciencias no viven con holgura sino en la atmósfera de la libertad.

Que se aproxima la fecha del Centenario de la Independencia de la Patria y que el gremio médico está en el deber de contribuir al esplendor del festival con que la nación celebrará tan magno acontecimiento.

Acuerda:

1°. La Academia Nacional de Medicina asume la iniciativa de la reunión del “Primer Congreso Venezolano de Medicina”, que se reunirá en la ciudad de Caracas en el mes de julio de 1911.

2°. Una comisión compuesta de siete Individuos de Número, nombrada por la Presidencia, formulará un proyecto de organización del Congreso, que después de sancionado por la Academia, será sometido a la aprobación del Gobierno.

Este Acuerdo será sometido al Ejecutivo Nacional por órgano del Ministerio de Instrucción Pública.

Firmaron el Presidente, Tomás Aguerrevere Pacanins y el Secretario Perpetuo, Luis Razetti.

En el informe que como secretario general del Congreso presentó en la sesión inaugural (3), Razetti refiere que la ANM envió al gobierno del General Cipriano Castro en 1908 la proposición de organizar el Congreso, pero que no recibió ninguna respuesta. En agosto de 1910, el Gobierno presidido por el General Juan Vicente Gómez: “*acogió con patriótico entusiasmo el proyecto de esta reunión*”, “*autorizó a la Academia para dictar el Reglamento General del Congreso*” y

“destinó una suma suficiente para emprender los trabajos preparatorios” (3). Esta aprobación tardía redujo en dos años el tiempo previsto para la preparación de los trabajos por “comisiones científicas que estudiaran nuestras enfermedades en el propio campo de su acción”, pero, aun así, los resultados fueron muy satisfactorios. En su informe, Luis Razetti expresó: “La Academia, al promover esta reunión se proponía hacer el estudio consciente de nuestras grandes endemias y establecer las bases para la formación de nuestra geografía médica.” “Del estudio minucioso de nuestras enfermedades se deducirá el mejor sistema a emplear para realizar la obra del saneamiento de Venezuela, base fundamental para su porvenir y el más preciado timbre de gloria para el gobierno que la emprenda”. “Este será el resultado final de las reuniones periódicas de este Congreso”. “La aspiración de la Academia de Medicina quedará satisfecha si esta primera reunión general del gremio médico venezolano sirve de estímulo para emprender con seriedad científica el estudio de los grandes y trascendentales problemas de nuestra patología regional” y “llenar la doble misión de asamblea científica y de reunión social que debe propender al adelanto de la ciencia y a la consolidación del gremio”; “acto civilizador, porque civilizar es perfeccionar, pero la perfección del individuo y la sociedad debe ser por medio de la ciencia” (3).

También escribió Razetti: *“Los Gobiernos deben extender su protección a los estudios médicos en el más amplio radio posible, a fin de formar una verdadera legión de médicos científicos capaces de indicarle los medios de mejorar las condiciones naturales de la insalubridad tropical en beneficio del porvenir de la nación.” “Procuremos mantener la salud pública perfecta y tendremos hombres para el trabajo, ciudadanos para la República, inteligencia para las ciencias y las artes, madres para el hogar, pueblo para la defensa de la Libertad y del Derecho” (3).*

El Reglamento General del I Congreso Venezolano de Medicina, aprobado por la ANM el 6 de agosto de 1908, está firmado por el presidente de la ANM Manuel A. Fonseca y el secretario Luis Razetti, el 14 de julio de 1910, después de que fuera publicado en la Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 11.072, el 8 de agosto de 1910. Contiene 24 artículos

(4). Nuevos reglamentos fueron aprobados en 1917, 1921 y 1924, los cuales rigieron las subsiguientes respectivas reuniones del CVM (1, p 540-553) (4,5).

La Academia promovió y dirigió investigaciones científicas en todo el país, cuyos resultados fueron presentados en las 5 reuniones del Congreso Venezolano de Medicina. Para lograrlo, se estableció en los reglamentos el nombramiento por la ANM de una “Comisión Organizadora”, la cual designaba a “la Junta Directiva del Congreso”, dentro de la cual, además de un presidente, un tesorero, un secretario general y vocales, había veintiún vicepresidentes, uno por cada Estado y el Distrito Federal, quienes constituían “Comisiones Seccionales” para organizar los trabajos encomendados por la Comisión Organizadora.

La Comisión Organizadora del primer congreso, constituida por Alfredo Machado, Presidente, Pablo Acosta Ortiz Vicepresidente, Luis Razetti, Secretario General, Emilio Ochoa, Tesorero y Arturo Ayala, Miguel Dagnino y Manuel Pérez Díaz, vocales, redactó 7 programas especiales para el estudio de las principales enfermedades endémicas: paludismo, fiebre amarilla, lepra, anquilostomiasis, beriberi y disentería, los cuales fueron distribuidos “entre todos los médicos de la República”, “a fin de darle unidad a los estudios parciales” (3). Estos programas (6) ofrecían instrucciones sobre que investigar y cómo hacerlo (Figura 1).

Como en el interior de Venezuela había escasez de recursos y laboratorios, la Comisión Organizadora distribuyó elementos para recolectar muestras de sangre y otros líquidos orgánicos, y enviarlas a Caracas, donde fueron analizadas por los Drs. Felipe Guevara Rojas y Juan Iturbe, directores de laboratorios privados. Ejemplares de mosquitos y otros insectos transmisores de enfermedades enviados a la capital por las Comisiones Seccionales fueron clasificados por los doctores Rafael González Rincones y Jesús M Romero Sierra.

Luis Razetti, secretario del Congreso, afirmó que la respuesta de los médicos fue excelente y destacó en particular a las Comisiones Seccionales de los Estados Monagas y Zulia por la cantidad y la calidad de muestras de sangre y ejemplares de mosquitos por ellas enviadas (3).

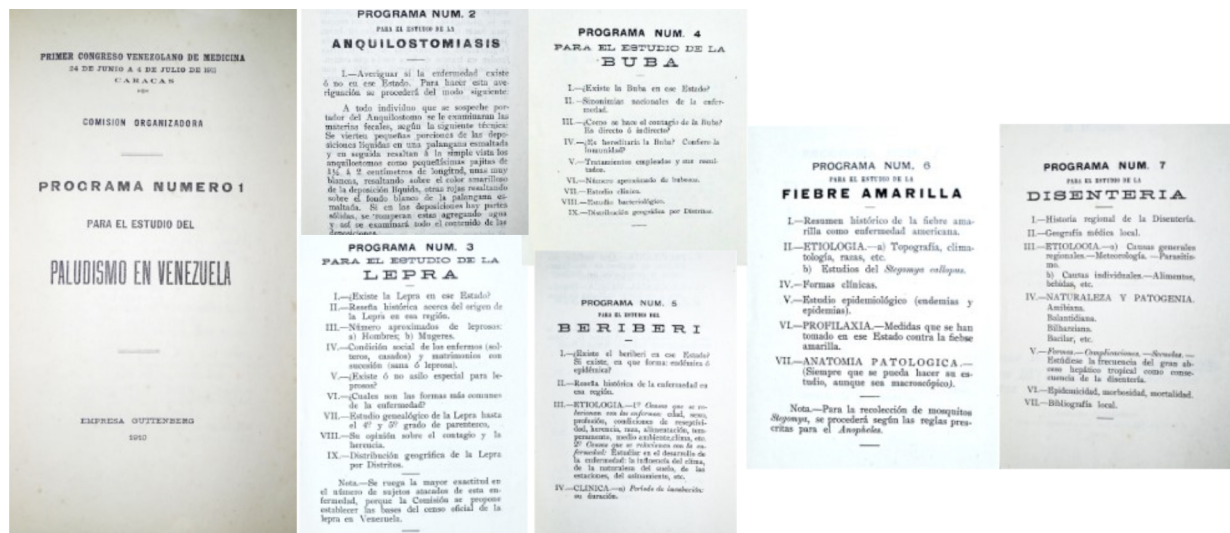


Figura 1. Programas para el estudio de las principales enfermedades endémicas del país, cuyos resultados fueron presentados en el primer Congreso (6).

En los 5 CVM las respectivas comisiones organizadoras encargaron trabajos sobre temas considerados de importancia a *relatores oficiales*, expertos en el tema, para ser presentados en *sesiones científicas* con asistencia general y sin discusión. En las diversas *secciones*, por temas o especialidades, eran leídos y discutidos trabajos encomendados por la Comisión Organizadora, Comisiones Seccionales y también los realizados por iniciativa de sus autores.

El Dr. Eudoro González, Secretario de la Academia en 1929, recopiló la información sobre la organización y el contenido de los cinco Congresos de Medicina en un libro que le fue comisionado con motivo de cumplirse los primeros 25 años de la ANM (7).

El Cuadro 1 resume información sobre los Congresos Venezolanos de Medicina. De acuerdo con los reglamentos, podían participar Doctores en Medicina y Cirugía (Medic), Farmacéuticos (Far), Dentistas (Den), Parteras (Par) e Ingenieros que presentasen estudios sobre ingeniería sanitaria (Ing). Fue mayoritaria la presencia de los médicos y cirujanos, seguida por los farmacéuticos. El más concurrido fue el V, realizado en Maracay, seguido por el I, realizado en Caracas. El II CVM, en Maracaibo, contó con el mayor número de trabajos, 106, seguido por el III, en Valencia, con 91 trabajos; mientras que el IV, en Caracas tuvo el número menor: 47 trabajos.

Cuadro 1

N°	Fechas	Sede	Trab	Asistentes					
				Total	Medic	Far	Den	Par	Ing
I	24-6 - 4 julio 1911	Caracas	86	197	153	29	13	2	-
II	18 - 23 enero 1917	Maracaibo	106	127	91	16	19	1	-
III	23 - 28 junio 1921	Valencia	91	180	122	23	31	1	3
IV	6 - 12 diciem 1924	Caracas	47	185	126	36	21	2	0
V	19 - 25 dicie 1926	Maracay	56	256	173	45	35	1	3

Las fechas fueron escogidas tomando en cuenta la conmemoración de acontecimientos históricos. El primer Congreso celebró el centenario de la declaración de independencia (5

de julio de 1811), el III, el centenario de la batalla de Carabobo, el IV: el centenario de la batalla de Ayacucho y el V: el inicio de la presidencia de Juan Vicente Gómez (19 de diciembre de 1908).



Figura 2. Asistentes al Primer Congreso Venezolano de Medicina, 1911. Fotografía existente en la Biblioteca de la ANM.

El I Congreso fue dividido en 7 Secciones: 1) Patología Tropical, 2) Medicina General, 3) Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, 4) Higiene y Demografía, 5) Farmacología e Historia Natural, 6) Cirugía Dental y 7) Veterinaria. (Artículo 6° del Reglamento). Los trabajos especiales, encargados a relatores designados por la Comisión Organizadora, fueron: El Paludismo en Venezuela, F.A. Riskey y Velásquez; Saneamiento de la Ciudad de Caracas, Luis Razetti; La Dipterología Tropical, Rafael González Rincones; La Parasitología Intestinal, Juan Iturbe; Los Mosquitos de Venezuela, Jesús M Romero Sierra; La Radiografía Clínica, Bernardino Mosquera. En total fueron leídos 87 trabajos (Cuadro 1). En la sesión *intermediaria* fueron sancionados 13 acuerdos que habían sido aprobados en distintas Secciones (8), los cuales fueron leídos en la sesión de clausura. La Figura 3 muestra un extracto de las recomendaciones contenidas en dichos acuerdos, todas las cuales eran muy pertinentes, y reflejaban las grandes carencias en la salud pública y en la enseñanza universitaria existentes y la urgencia de actuar. Dicho resumen fue redactado por la autora del presente trabajo con motivo de la conferencia sobre el mismo tema que pronunció en el XIX

Congreso Venezolano de Ciencias Médicas el 16/9/2021. La versión extensa puede leerse también en la referencia 7, p 152-154.

El Congreso Venezolano de Medicina fue concebido como un evento de gran importancia nacional, cultural y social. El Artículo 9° del Reglamento (4) dice: “*La sesión de apertura será presidida por el Presidente de la República y en su defecto por el Ministro de Instrucción Pública. Concurrirán a ella, además de los congresantes, el tren oficial del Gobierno y las demás personas distinguidas que por sus títulos oficiales ó científicos tengan derecho á ello y sean invitadas por la “Comisión Organizadora”.*”

La solemne sesión inaugural del primer congreso tuvo lugar en el Teatro Nacional y la de clausura, también solemne, en Paraninfo de la Universidad Central de Venezuela (UCV). En representación del Presidente de la República asistió a ambas sesiones el Ministro de Instrucción Pública Dr. Trino Baptista, quien afirmó en la sesión de clausura: “*El ilustre gremio médico venezolano puede enorgullecerse de la obra que ha llevado a cabo hasta el presente*” ... “*a la vanguardia del movimiento civilizador de nuestra patria*”, y quien obsequió una “*suntuosa fiesta*”.

- Creación de un **Cuerpo Supremo de Salubridad** que dicte el **Código Nacional de Higiene y Salubridad**
 - La **enseñanza obligatoria de la Higiene** en todos los establecimientos docentes y la instrucción al público en general
 - La creación de **laboratorios de bacteriología y parasitología en las capitales de los Estados** para el estudio científico de las enfermedades
 - Institución de **Médicos Municipales**
 - Iniciar de inmediato una activa **campaña antipalúdica** en todos los Estados, Distritos, Municipios y Caseríos
 - La creación de una **Cátedra** para el estudio y la enseñanza de la **Patología Tropical** con un servicio de clínica y laboratorio anexos
 - La creación de los cargos de **Profesores Agregados y de Jefes de Clínica** en las Cátedras de la Facultad
 - Que estos cargos y los de Profesor y Jefe de Servicio de los Hospitales se obtengan por **concurso de oposición**
 - La fundación de la **Escuela Dental**
 - La creación de la **Escuela de Farmacia** y del **Colegio de Farmacéuticos**, de acuerdo con el proyecto presentado en el Congreso
 - Formar una **Comisión de Estudio del Paludismo en Venezuela**.
- En Caracas:**
- El **saneamiento** de la ciudad mediante la construcción de **acueductos**, de una red de **cloacas** y de un **pavimento higiénico**
 - La creación de un **Consejo de Sanidad** provisto de un **Laboratorio de Higiene con tres departamentos: Química, Bacteriología y Seroterapia y otro para el estudio de la peste**
 - Creación de una **renta destinada a cubrir los gastos del servicio sanitario**
 - La **profilaxis de la lepra** mediante el aislamiento obligatorio de los enfermos
 - La **profilaxis del tétanos infantil** mediante la cura aséptica del cordón umbilical instruyendo a las personas que atienden a los recién nacidos
 - La **protección y asignación de recursos a "La Gota de Leche", la "Liga Antituberculosa", las ligas antipalúdicas, antialcohólicas y los Dispensarios venereológicos**
 - Un voto de aplauso al Dr. Pablo Acosta Ortiz por su brillante actuación quirúrgica y su consagración a la enseñanza y al bien de la humanidad
 - Colocar una lápida sobre la tumba de Rafael Rangel donde se reconoce los beneficios a la Patria y a la Ciencia de sus trabajos experimentales

Figura 3. Resumen de las recomendaciones incluidas en los acuerdos del Primer Congreso Venezolano de Medicina.

llamada el Five O'clock en los hermosos jardines del Club Concordia, los cuales estaban repletos de damas y caballeros de los más distinguidos de esta sociedad y de algunas personas extranjeras de las venidas con motivo del centenario" (9).

El programa del acto de instalación del I Congreso fue:

- 1° Palabras del Presidente Dr. Alfredo Machado.
- 2° Informe del Secretario General, Dr. Luis Razetti.
- 3° Discurso de Orden por el Dr. Elías Toro sobre la Evolución de la Medicina en Venezuela.

Las cuentas del primer CVM presentadas por el Tesorero doctor Emilio Ochoa (10) en la sesión de clausura, muestran que el total de ingresos fue Bs 32.905, equivalente a US\$6.327,90 al cambio de 5,20 Bs por dólar en 1911 (11). La mayor parte (85 %) fue aportada por el Gobierno Nacional. Sólo Bs. 4.925 correspondió a las cuotas de

inscripción de los participantes (15 %). Ochoa dio las *"gracias más expresivas y sinceras al Ciudadano Gral. Juan Vicente Gómez, Presidente Constitucional de la República, al Ciudadano General Francisco Linares Alcántara, Ministro de Relaciones Interiores, al Dr. Trino Baptista, Ministro de Instrucción Pública y a los demás miembros del Ejecutivo Federal por el apoyo moral y material que le han prestado a este Congreso desde su comienzo hasta su feliz realización" (10).*

En la sesión solemne de clausura, el Secretario anunció la sede y fecha del próximo Congreso. El discurso de despedida estuvo a cargo del Dr. LG Chacín Itriago.

II Congreso Venezolano de Medicina

El II CVM tenía asignada la fecha 14 de diciembre de 1914 y la ciudad de Maracaibo como sede. Fue realizado del 18 al 23 de enero

de 1917, con retraso, pero con mucho éxito y gran impacto en la comunidad. El diario Panorama, de esa ciudad, y el Universal, de Caracas, hicieron seguimiento de los acontecimientos. En el artículo “Impresiones del Congreso de Maracaibo” publicado en El Universal, citado en las Crónicas de Panorama (12, p.75-76) dice: «nos hacemos eco de las resonantes manifestaciones de júbilo con que la Sultana del Lago festejó la presencia de los médicos que de todos los ámbitos del país llegaban a demostrar que la ciencia de Vargas sigue velando por el desarrollo de la vitalidad intelectual, el mejoramiento de la salud pública i el adelanto i la armonía de las fuerzas vivas de la patria». «Nuestra llegada a la ribera del lago fue una impresión imborrable. Un hermoso vapor de ruedas, como esos que vemos surcando el Sena o la bahía de Nueva York avanza a recibirnos, dándonos la ficción de que no llegábamos a puerto venezolano; tal era, además, el gentío que se aglomeraba en el muelle, la cantidad de barcos surtos, y el movimiento de los trabajadores de tierra» ... «al estar al alcance los dos vapores saltamos a la cubierta para caer en brazos de compañeros viejos, de amigos nuevos, de lo más representativo de la sociedad maracaibera. El Presidente de Estado representado por el Secretario General, el Presidente del Congreso y muchos de sus colegas locales, el Administrador de la Aduana y muchos de los Municipales». «Al pisar tierra fuimos materialmente arrebatados por suficiente número de automóviles, que nos repartieron en diversos hoteles de la ciudad, a nuestro gusto i comodidad; pero con la advertencia inmediata de que éramos los Huéspedes de Honor de Maracaibo i su primera autoridad recibiría como una ofensa que alguno pensase en pagar hospedaje». «No hubo momento ocioso. De día consagrábamos cinco o seis horas a las sesiones científicas del Congreso, y otras tantas a visitar los centros que nos invitaban a palpar por nosotros mismos la obra del hombre de trabajo y de industria, i de noche a apreciar en los salones preparados para recibirnos, la delicadeza, la distinción y la cultura de la mujer maracaibera». «En la morada del doctor d’Empaire, en la del doctor Bustamante y en la del General García se congregaron en tres noches sucesivas, las principales familias de la ciudad; en la función de gala del Teatro Baralt se dio cita gran parte de la representación de ambos sexos i en el sarao

del Club de Comercio culminó la nota de hermosa ilustrada y sugestiva con que ha quedado grabado en nuestra memoria el concepto de la sociedad de Maracaibo». «En nuestras visitas y paseos pudimos conocer: la Casa de Beneficencia, el Hospital de Chiquinquirá, el Leprocomio, el Manicomio, la Cervecería de Maracaibo, las Hilanderías de la “Hispano Venezolana” de los Puertos de Altagracia, la empresa editorial y periodística de «Panorama». «De todas partes surgía el empeño de obsequiarnos; dondequiera se veía i palpaba la influencia extraordinaria de la iniciativa privada, anticipándose a la acción oficial». «La última noche, ¡imperecedero recuerdo!, la Municipalidad dispuso una fiesta literaria y artística en honor del Congreso, poetas, oradores, una estudiantina de señoritas, pusieron el hermoso broche de diamantes de aquella cadena de festejos». La despedida fue celebrada con una copa de champagne en el Hotel Zulia y las palabras del Dr. Francisco Antonio Rísquez, el Dr. Bustamante y el Secretario General de Gobierno, doctor Melquíades Parra.

33 de los congresistas salieron de La Guaira el 15 de enero de 1917 a bordo del vapor de guerra de la armada “General Salom”, hicieron una escala en el Puerto de La Vela, donde abordaron los representantes del gremio médico del Estado Falcón, doctores Rómulo Faria y Carlos Diez del Ciervo. «Los conducidos fueron objeto de obsequiosas atenciones por parte de las Autoridades Fiscales de la Nación allí, i por el general Jurado, Presidente de Falcón y el Secretario de Gobierno, general Rafael Cayama Martínez». (12, p 5-6). Llegaron a Maracaibo el 17 de enero. Les esperaba una multitud en el puerto. “Una gran representación de lo más distinguido de la sociedad zuliana, a bordo del vapor Nuevo Fénix, de la Flota del Lago, fueron al encuentro del «General Salom» a presentar su saludo congratulatorio a los recién llegados”. «Todo augura esplendor i trascendencia grata en estas fiestas que significan la vinculación entre la ciencia y el progreso patrio en todas sus manifestaciones», escribió para El Universal el Dr Antonio María Delgado, inscrito en el Congreso como miembro libre y a la vez corresponsal de ese periódico (12, p 7).

La sesión de apertura del II Congreso fue presidida por el General José María García, presidente del Estado Zulia, en representación

del presidente de la República. Tuvo el siguiente programa:

- 1° Himno Nacional.
- 2° Discurso de bienvenida por el Presidente del Congreso doctor Francisco Eugenio Bustamante.
- 3° Marcha del «Rey de Bohemia», Laurent de Rille.
- 4° Informe del Secretario General del Congreso, doctor Adolfo d'Empaire.
- 5° Obertura «Su yo fuera rey», Aldolphe Adam.
- 6° Discurso de Orden sobre la historia y evolución de la medicina en el Zulia, por el doctor Marcial Hernández.
- 7° Himno del Estado Zulia.

Las interpretaciones musicales estuvieron a cargo de la orquesta Euterpe. El cronista refiere: *«Brillante, muy brillante, como por todos se esperaba, resultó la instalación del Congreso en el Paraninfo de la extinta Universidad zuliana. Inmensa concurrencia invadió el viejo recinto i toda representación de clases y gremios sociales i de las edades todas se vio animar aquellos lugares, testigos mudos de tantos hermosos triunfos de la intelectualidad y nobles aspiraciones de los hijos de esta tierra... repleto el amplio salón, desbordante la concurrencia y afluyendo cada vez más la que se aglomeraba en puertas y ventanas e invadía en totalidad las vecinas secciones de los corredores»* (12, p 7-8).

El II Congreso estuvo organizado en cinco secciones: 1) Medicina General y Patología Tropical, 2) Cirugía General, Obstetricia y Ginecología, 3) Higiene y Demografía, 4) Farmacología e Historia Natural y 5) Cirugía Dental. Los 4 relatores para los temas oficiales del Congreso fueron: Dr. Adolfo d'Empaire: Lepra, Dr. Armando Yáñez: Disentería; Dr. Luis Pérez Carreño: Tétanos Infantil, y Dr. CL Finol: Alcoholismo. Fueron distribuidos cuestionarios sobre dichos temas en todo el país, para que los médicos contestaran. Recibidas 46 contestaciones, las cuales fueron presentadas al Congreso. Hubo 3 sesiones generales (plenarias): la inaugural, la intermediaria y la de clausura. Los trabajos científicos fueron recopilados en

un libro (13) que tiene 479 páginas (Figura 8). Además de los 127 profesionales asistentes que figuran en el Cuadro 1, estuvieron presentes 6 estudiantes de medicina, entre los cuales se encontraba el Br. Leopoldo Aguerrevere (13). Aprobaron 15 acuerdos (13, p 457- 464), la mayoría como expresión de agradecimiento y/o reconocimiento a diversas entidades y personas, tales como el Gobierno Nacional, el Presidente del Estado Zulia, el Gobernador del Distrito Federal, la Comisión Organizadora del II CVM, el Dr. FA Rísquez, el Dr. Luis Razetti, el Dr. Rafael Villavicencio y el Dr. Francisco E Bustamante. El acuerdo I fue la designación de Ciudad Bolívar como sede del III Congreso en 1919, año del centenario del Congreso de Angostura, y el IV Congreso en Valencia, en 1921, centenario de la batalla de Carabobo. El acuerdo VI: *invitar al Gobierno de la Nación a dar su protección moral y material a los estudios que este Congreso tiene la intención de emprender para combatir aquellas enfermedades que por su incremento le restan al país proporción considerable de vidas y riquezas.* Acuerdo VII: *pedir a la Academia Nacional de Medicina que designe 4 profesionales médicos y 1 ingeniero sanitario que constituyan en Caracas la Liga Venezolana de Higiene que se ocupará de estudiar, dirigir y activar la lucha por todos los medios científicos conocidos contra el paludismo, la fiebre tifoidea y la amarilla, la avariosis, la tuberculosis, la disentería, las parasitosis, el mocezuelo, la lepra, el alcoholismo, el tracoma, el empirismo y las epizootias. Formulará un programa de trabajos que someterá a la consideración de la ANM.* Se recomendó también crear Ligas Estatales, de Distrito. Acuerdo VIII: *Solicitar a la docta ANM que designe una Comisión Permanente para que organice dirija y active en todo el país un estudio científico de las enfermedades que se presentan en la nación, sus gérmenes patógenos y animales transmisores.* Dicha Comisión informará el resultado de sus trabajos en el III CVM. Acuerdo IX: *Enviar al Profesor L. Rogers (de Calcuta) un Mensaje de admiración y de gratitud en nombre del Gremio Médico Venezolano por la introducción del clorhidrato de emetina en el tratamiento de la amibiosis intestinal y hepática, que ha sido fecundísima en beneficios prácticos.* Acuerdo XIV: *Suplicar al Gobierno Nacional su cooperación para que la Sociedad de Estudiantes de Medicina de Caracas complete la obra de*

erigir un monumento al Dr. Pablo Acosta Ortiz en el Hospital Vargas. Acuerdo XV: Dirigir a la ANM el ruego de solicitar para los próximos

CVM el envío de delegados Farmacéuticos de los diferentes Estados y aceptar en la Sección de Higiene a los Ingenieros sanitarios.



Figura 4. 65 de los asistentes al II Congreso Venezolano de Medicina. Foto tomada en el Palacio Legislativo de Maracaibo por el fotógrafo Julio Soto. Propiedad de Panorama (12, p.72, 75).

Razetti escribió: *“En la segunda reunión se dispuso estudiar la Geografía Médica de Venezuela como tema principal del Congreso con carácter permanente, lo que equivale a decir que el Congreso asume la obra de redactar la Geografía Médica de Venezuela con el concurso indispensable de todos los médicos domiciliados en el país. Semejante obra tiene necesariamente que resultar excelente porque no sería la obra de un individuo sino la obra de un gremio entero y se haría con toda la lentitud requerida a fin de poder controlar todos los datos... Para que una geografía médica sea una obra de verdadera utilidad científica y profesional no basta que indique las enfermedades reinantes y su distribución en el país; es indispensable que contenga un estudio completo de nuestras endemias desde el punto de vista etiológico profiláctico y terapéutico. Por eso al hacer la geografía médica de Venezuela sabremos todo cuanto se pueda relacionar con el paludismo, las disenterías, las parasitosis intestinales la lepra etc. y ese libro de geografía médica sería al mismo tiempo el libro de la patología nacional (14).*

La crónica sobre el *“viaje de los peregrinos de la ciencia”* de regreso a Caracas a bordo del vapor *“General Salom”*, por el corresponsal que los acompañaba (12, p 71-72) dice: *Coro 28 de enero, 10 am Llegada a ésta ayer a las 6 pm en medio de un júbilo rebotante. Por la noche efectuase espléndido banquete en los jardines del Hotel Coriano ofrecido por el general R Cayama en nombre del Gobierno del Estado i retreta de gala en la Plaza Falcón”* *“Coro, 29 de enero, Ayer llevose a efecto el programa de fiestas. A las 10 a.m. picnic en la quinta del Señor Jacobo Senior, por la tarde paseo en automóvil, y luego por la noche retreta en el Palacio de Gobierno. Hoy seguiremos viaje a Cumarebo”*. En Coro, R. Cayama Martínez escribe: *“hemos procurado cumplimentarlos de la manera más expresiva i cordial. Puede decirse que desde ayer hasta este momento en que acaban de dirigirse al puerto tan ilustres huéspedes, ha sido sin interrupción una sola manifestación de aprecio y simpatía. Ellos tocarán hoy en Cumarebo, donde el general Jurado les prepara también magnífica recepción”*.

III Congreso Venezolano de Medicina

El tercer CVM no pudo ser realizado en 1919 en Ciudad Bolívar, como estaba previsto. Se realizó en Valencia, del 23 al 28 de junio de 1921, durante las fiestas patrióticas del centenario de la batalla de Carabobo. Se conservó la organización dada para Ciudad Bolívar, bajo la presidencia del Dr. José T Ochoa, con el Dr. Félix R Páez de Secretario General y el Dr. Santiago Izaguirre, de Tesorero. La Comisión Seccional de Carabobo, presidida por el Dr. Luis Pérez Carreño, y la Comisión Auxiliar de Caracas se encargaron de todo lo relativo a la preparación de las reuniones del Congreso, de acuerdo y con expresa autorización de la Comisión Organizadora de Ciudad Bolívar (7, p168 y177). Los Drs. Luis Razetti y Francisco Antonio Rísquez actuaron como vicepresidentes honorarios. Hubo 180 miembros activos y varios estudiantes de medicina, los cuales presentaron interesantes trabajos. Sumando otros concurrentes, incluyendo representantes de corporaciones científicas y benéficas, el número total de asistentes llegó a 229. La sesión inaugural fue realizada en el Teatro Municipal de Valencia. El discurso de apertura, a cargo del Ministro de Instrucción Pública, fue seguido por los discursos de los Drs. L Pérez Carreño, José T Ochoa, Luis R Páez, G Barreto Méndez, R Medina Jiménez. El Discurso de Orden fue pronunciado por el Dr. JM Agosto Méndez. El Arco de Carabobo, símbolo del III CVM, fue inaugurado el 24 de junio de 1921 en el campo de la batalla, coincidiendo con la celebración del Congreso.

Los 5 Programas de investigación distribuidos en los Estados del país en forma de cuestionarios para preparar trabajos a ser presentados en el III Congreso fueron: 1) Geografía Médica de Venezuela, con IX Capítulos: Datos Geográficos, Climatología, Flora del Estado, Fauna del Estado, Etnología del Estado, Demografía, Nosografía, Enfermedades Parasitarias, Enfermedades de Origen Indeterminado. 2) Paludismo. 3) Beriberi. 4) Fiebre amarilla. 5) Flora Médica Venezolana.

Los trabajos científicos fueron leídos en las Secciones de: 1) Medicina General, Higiene y Demografía; 2) Patología Tropical; 3) Cirugía General, Ginecología y Obstetricia; 4) Farmacología e Historia Natural; 5) Cirugía Dental.

Las investigaciones sobre la Geografía Médica de Venezuela fueron presentadas en la Sesión Intermediaria Científica. El Dr. Francisco Antonio Rísquez hizo una relación general, basada en los trabajos realizados por autores de los siguientes Estados: Falcón, Aragua, Zulia, Sucre, Anzoátegui, Guárico, Carabobo, Nueva Esparta, Zamora, Mérida y Cojedes, el Distrito Páez del Estado Miranda, la Isla de Margarita y el Yuruary.

En la sesión solemne de clausura fueron leídos los 16 Votos aprobados por el III Congreso, como recomendaciones al Gobierno Nacional y a los Gobiernos de los Estados:

1° La instalación de los médicos rurales; 2° El estudio de nuestras aguas minerales; 3° La construcción de acueductos higiénicos donde no los haya; 4° La fundación de Ligas contra el tétanos infantil, la avariosis, la tuberculosis, y protectoras de la infancia; 5° Medidas para detener los progresos del alcoholismo; 6° Un aplauso a la lucha emprendida por la Sanidad Nacional contra las moscas y la anquilostomiasis; 7° La constitución de comisiones técnicas para el estudio del paludismo y de las enfermedades endémicas; 8° Medidas que mejoren las estadísticas de natalidad y mortalidad, porque las actuales merecen poca confianza; 9° La supresión del impuesto de estampilla en la inscripción de los recién nacidos; 10° La revisión del Decreto sobre notificación y profilaxia de enfermedades; 11° Llamar la atención sobre la importación de drogas adulteradas, sobre todo la quinina, la emetina y el salvarsán; 12° La exoneración de derechos aduaneros para las telas metálicas y las de punto para mosquiteros; 13° Recomendar un plan de protección a la infancia fundado en los principios proclamados por el Dr. Villegas Ruiz, y transmitir las cifras de mortalidad presentados por el Dr. Acosta Delgado; 14° Recomenzar la construcción de sanatorios para tuberculosos. 15° Insistir sobre la necesidad de actuar contra el paludismo. 16° Pedir una legislación destinada a la defensa de la sociedad contra el peligro venéreo fundada en los trece puntos propuestos al Congreso por el Dr. L Razetti.

Nuevo Reglamento

El 11 de agosto de 1921, la ANM aprobó un reglamento, cuyo encabezamiento dice:

“Reglamento General del Congreso Venezolano de Medicina 1921 Estados Unidos de Venezuela. Ministerio de Instrucción Pública. Dirección de Instrucción Superior y Especial. Caracas, 19 de setiembre de 1921. 111° y 62° y a continuación: El ciudadano Presidente Provisional de la República, en Consejo de Ministros, ha tenido a bien disponer que se apruebe el nuevo Reglamento General del Congreso Venezolano de Medicina, formulado por la Academia Nacional De Medicina, en uso de sus atribuciones”. Estableció que: **El CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA es una institución científica nacional cuyo objeto principal es el estudio de las enfermedades propias de nuestro clima. Para cumplir su misión, celebra reuniones periódicas en la capital de la República o en una de las capitales de los Estados de la Unión, que haya hecho expresa y oficialmente la oferta por medio de sus legítimos representantes en dicha Asamblea. Pueden ser miembros activos del Congreso los médicos-cirujanos, los farmacéuticos, los dentistas y las parteras; y así mismo los ingenieros que presenten estudios de ingeniería sanitaria.** Fijó una cuota de inscripción de Bs 25, similar a la de los Congresos anteriores. Los miembros activos tienen derecho a presentar, leer y discutir trabajos científicos, gozar de los beneficios, franquicias y festejos y recibir el libro Memorias del Congreso.

Con respecto a la participación de estudiantes estableció: *los estudiantes de Ciencias Médicas pueden adquirir el derecho de figurar como concurrentes al Congreso si presentan trabajos científicos importantes patrocinados por alguno de los miembros activos: pueden leer sus trabajos pero no tomar parte en las discusiones y deliberaciones de la Asamblea; abonar una cuota de diez bolívares (Bs. 10) y reciben una tarjeta de identidad que les da derecho para gozar de los beneficios, franquicias y festejos y recibir el libro Memorias del Congreso*”. Igual cuota se cobraba para otorgar a las esposas de los miembros activos la tarjeta de identidad que les permitía gozar de los beneficios, franquicias y festejos del Congreso.

IV Congreso Venezolano de Medicina

Realizado en Caracas del 6 al 12 de diciembre de 1924, en conmemoración del centenario de la Batalla de Ayacucho, ocurrida el 9 de diciembre de 1824, que puso fin a la guerra de independencia con la Capitulación de Ayacucho.

Fue presidido por el Dr. Francisco Antonio Rísquez, con el Dr. H Rivero Saldivia como Secretario General y el Dr. Jesús Sanabria Bruzual como Tesorero. Fue notoria la ausencia, por primera vez, del Dr. Luis Razetti, quien renunció a su designación como Secretario General.



Figura 5. Grupo de asistentes al IV Congreso en Caracas (16).

Contó con la presencia de 185 miembros activos (Cuadro 1). La sesión inaugural se realizó en el Teatro Municipal, presidida por el Ministro de Instrucción Pública. El discurso de orden correspondió el Dr. Luis G. Chacín Itriago (16).

Fueron leídos 47 trabajos distribuidos por Secciones: Medicina y Cirugía (4 reuniones), Farmacología e Historia Natural (2 reuniones) y Odontología (2 reuniones). La Geografía Médica de Venezuela estuvo a cargo del Dr. F.A. Rísquez. Fueron presentados trabajos sobre la geografía médica de los Estados Falcón, Miranda, Yaracuy, Zamora, sobre la geografía de la Sección Guayana del Estado Bolívar y la nosografía del Estado Bolívar y del Estado Carabobo.

Fueron aprobados los siguientes Votos y Acuerdos (7, p195):

- 1º-Voto de gracias al Gobierno Nacional por el apoyo oficial, moral y material prestado a este Congreso.
- 2º-Que cada delegado, especialmente los de las regiones que aún no han enviado su contribución a la obra de la Geografía Médica de Venezuela, gestione cerca del Gobierno de su Distrito, Estado o Territorios delegatarios, el nombramiento de un médico para que acumule datos para la formación de la Geografía Médica de la respectiva región, los cuales han de enviarse a más tardar, seis meses antes de la reunión del próximo Congreso a la Comisión Organizadora de su nombre.
- 3º-Recomendar a la Academia Nacional de Medicina el acuerdo presentado sobre revisión del Reglamento del Congreso.
- 4º-Llamar la atención del gobierno Nacional sobre el peligro que representa la propagación de la filariosis y el tracoma.
- 5º-Recordar la necesidad de crear médicos verificadores de las personas fallecidas, con el fin de comprobar la muerte real y sus causas, de acuerdo, cuando sea posible, respecto a esto último, con el médico asistente.
- 6º-Recomendar al Ministro de Relaciones Interiores la petición introducida al Congreso por varios miembros del Gremio de Farmacéuticos.

V Congreso Venezolano de Medicina

Realizado en Maracay, del 19 al 24 de diciembre de 1926, conmemoró el inicio de Juan Vicente Gómez en la Presidencia de la República, ocurrido el 19 de diciembre de 1908. La sesión inaugural, en el Teatro Maracay, el 20 de diciembre, fue presidida por el General Juan Vicente Gómez, designado Presidente Honorario. También asistieron: José Vicente Gómez, Vicepresidente de la República, Rubén González, Ministro de Instrucción Pública, Ignacio Andrade, Presidente del Estado Aragua, Emilio Conde Flores, Presidente de la ANM. El General Gómez recibió elogios por su gestión presidencial y la pacificación del país y muestras de agradecimiento por la colaboración de su gobierno para los Congresos de Medicina. Fotografías de todas esas personas están insertas en el libro Memoria del V Congreso (17).

La Junta Directiva del Congreso, presidida por el Dr. José Vicente López Rodríguez, se reunía en la Sala Presidencial de la Casa de Gobierno de la ciudad de Maracay, las sesiones fueron realizadas en la Casa de Gobierno y el acto de clausura, seguido por un té danzante, en el Club Maracay, donde también asistieron los representantes gubernamentales.

Hubo 1 invitado extranjero, el Profesor P Mühlens, del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, quien dictó 3 conferencias, 257 miembros activos, 2 estudiantes de medicina, 57 concurrentes, delegados de los Estados y representantes de diversas organizaciones como la Universidad de los Andes, la Oficina de Sanidad Nacional, Sociedad Venezolana de la Cruz Roja, la Liga Venezolana contra la Tuberculosis y el Centro de Estudiantes. 56 trabajos fueron leídos en las sesiones generales y en las Secciones de Medicina y Cirugía, Farmacología, Odontología e Historia Natural. La Compañía Venezolana de Navegación, el Ferrocarril del Táchira y el Ferrocarril de la Vela de Coro exoneraron del costo del transporte a los asistentes al Congreso. Otras 6 compañías de ferrocarril lo redujeron a la mitad y 2 en un 25 % (17, p18). El Ministerio de Fomento concedió franquicia postal y telegráfica para todo lo relacionado con el Congreso (18, p45). El Ministerio de Instrucción Pública aportó



Figura 6. Sesión de apertura del V Congreso en el Teatro Maracay. El Dr. José Antonio Vizcarrondo, Secretario de la Junta Directiva, da lectura al informe reglamentario. (17, lámina inserta entre las páginas 38 y 39).

Bs 50.000 y el Gobierno del Estado Aragua, con la asidua colaboración del Doctor B. Tavera-Acosta, su Secretario General, han proporcionado todo lo que de ellos ha sido menester (18, p45). Los Bs 50.000 eran equivalentes a \$ 9.615,38, al cambio de 5.2 Bs/\$ (11).

Las conferencias del Profesor P Mühlens fueron: 1° Tratamiento del paludismo por la plasmoguina. 2° Tratamiento de la parálisis general progresiva por la inoculación de paludismo y de fiebre recurrente. 3° Aplicación del verde de Schweinfürt (verde de París) en la lucha contra las larvas de los Anófeles (17, p 353-374).



Figura 7. Asistentes al V Congreso Venezolano de Medicina. Lamina insertada entre las páginas 66 y 67 (17).

Los temas especiales con sus respectivos relatores fueron:

En la Sección de Medicina y Cirugía: I. Geografía Médica de Venezuela, Dr. Francisco Antonio Rísquez. II. Extensión y profilaxis de

la Bilharziosis en Venezuela, Dr. Juan Iturbe. III. Extensión y Profilaxis de la Anquilostomiasis en Venezuela, Dr. Enrique Tejera. IV. Apendicitis, Estudio Clínico, Tratamiento y técnica operatoria, Dr. Salvador Córdoba. V. Tratamiento quirúrgico

de las úlceras gástricas y duodenales, Dr. Agustín Hernández.

En la Sección de Farmacología e Historia Natural: I. Las oleorresinas y gomorresinas de la flora venezolana, Dr. Luis R Oramas. II. Evolución de la Ciencia Farmacéutica en Venezuela. Dr. Víctor Manuel Ovalles.

En la Sección de Odontología: I. Importancia de la conservación del molar de seis años para la articulación de los dientes permanentes, Dr. LM Cotton. II. La caries dental en Venezuela. Etiología y Profilaxia, Dr. Julio Vivas López

El V Congreso aprobó 5 votos de agradecimiento: al Presidente de la República, al Ejecutivo del Estado Aragua, al profesor P Mühlens por sus 3 conferencias y participación en todas las sesiones del Congreso; al Instituto Tropical de Hamburgo por la medalla de honor otorgada al Dr. FARísquez y al Dr. Víctor Pauchet, cirujano del Hospital Saint-Michel de París por la comunicación científica “Los Acomodamientos Intestinales Crónicos” enviada al Congreso.

De los acuerdos aprobados (17, p77-84), copio literalmente el que sigue, puesto que refleja claramente las dificultades existentes para obtener la información necesaria, y resumo los demás:

“Transmitir al Gobernador del Distrito Federal, a los Presidentes de los Estados de la Unión y a los Gobernadores de los Territorios Federales las proposiciones del Dr. F.A. Rísquez referentes a la Geografía Médica de Venezuela que son las siguientes:

1°- Que cada uno de los Vicepresidentes de este Congreso que a él concurren por los Estados, Distrito Federal y Territorios, con el apoyo de los Delegados que los respectivos gobiernos hayan hecho representantes suyos, solicite y obtenga de cada uno de sus mandantes y representados, el inmediato nombramiento de un funcionario especial que, en el transcurso del tiempo que nos separa del Sexto Congreso, haga anotaciones, siquiera por un año, de la Climatología de la región que se le encomiende, sus temperaturas diarias y media anual, sus vientos, lluvias, días de sol y de nublado; recoja los datos relativos a la Geografía, Topología, Hidrología y Etnología; lleve la nota menos inexacta posible del movimiento demográfico de cada lugar, las enfermedades y su frecuencia, la mortalidad y

sus causas, apartándose, cuando sea necesario y a criterio personal, que debe acercarse en lo posible a la exactitud, de los diagnósticos que aparecen en las papeletas de defunciones o que no existen nunca, o no son siempre dictados conscientemente o no representan la verdad.

2°- Que cada Presidente de Estado, o Gobernador de Distrito o Territorio (y esto debe ser el empeño especial de los Vicepresidentes y Delegados) señale en su presupuesto de gastos anuales una erogación, por una sola vez, para un gabinete meteorológico, que puede ser, en su expresión más sencilla y económica, un termómetro, un barómetro, un hidrómetro, un pluviómetro y un anemómetro; más una asignación mensual, que nunca será una carga fuerte para las Rentas públicas, aplicada al funcionario que haga las anotaciones, lleve cuentas y resuma las observaciones que por su reunión completarán la Geografía Médica de Venezuela. Es evidente que estos dos puntos pueden recibir la más amplia y lujosa atención.

3°- Que cada uno de los nombrados se comprometa a realizar el trabajo, resumirlo y enviarlo al Relator que la Comisión Organizadora del Congreso elija al efecto, con cuatro o seis meses de anticipación a la fecha en que deba ser presentada al Congreso la Geografía Médica de Venezuela.” (7, p 207-208).

Solicitar al Congreso Nacional que en su próxima reunión ordinaria dicte el Código de Moral Médica.

Recomendar al Gobierno Nacional la creación de un jardín botánico con el propósito de tener representados en él ejemplares de cada una de las plantas de nuestros bosques para darlos a conocer y estudiarlos, el cual podría ser ubicado en un terreno de propiedad nacional, nombrado Coticita, en Caracas.

Solicitar la creación de la Cátedra de Ortodoncia en la Escuela de Dentistería de la Universidad Central. Recomendar el envío de un dentista titular a estudiar la materia en el Colegio Dental de Filadelfia, para que sea luego encargado de dicha cátedra.

Recomendar la institución de los higienistas dentales en los Institutos de enseñanza en Venezuela.

Recomendar a la ANM modificaciones del Reglamento General del Congreso, a saber: *“Que en lo sucesivo se denomine: Congreso Venezolano de Ciencias Médicas”*... *“Crear un premio de cinco mil bolívares para el mejor trabajo presentado, de carácter nacional, en cada una de sus reuniones y que para su adjudicación actúe el Congreso a manera de Jurado para discernirlo en el concurso reunido por la suma de los trabajos recomendados a este respecto por las Secciones del Congreso. El Congreso acordó otorgar dicho premio al trabajo “Gomas, Resinas, Gomo-resinas y Oleorresinas de la Flora Venezolana” del farmacéutico Luis R Oramas.*

El Sexto Congreso Venezolano de Medicina se reunirá en la ciudad de Caracas del 13 al 19 de diciembre de 2029 (17, p84).

Publicaciones

El Artículo 21° del Reglamento de 1910 dice: *“Todos los trabajos del Congreso se publicarán en una obra titulada “Memorias del Primer Congreso Venezolano de Medicina”*. De esta obra se harán tres ediciones, una en español, otra en francés y otra en inglés” (4). No fue posible lograr esa grandiosa aspiración. Los trabajos, acuerdos, discursos e informes fueron publicados en varios números de la Gaceta Médica de Caracas (GMC), años 1911, 1912, 1913 y 1931. Hubo también publicaciones separadas de los programas, trabajos especiales y algunos informes (Figura 1). Los Congresos II, IV y V si publicaron Memoria, en español. Los trabajos del III Congreso aparecieron en diversos números de la Gaceta Médica de Caracas en los años 1923 y 1924. Fueron recopilados en dos volúmenes empastados que se encuentran disponibles en la biblioteca de la ANM (Figura 8).



Figura 8. Publicaciones relacionadas con el Congreso Venezolano de Medicina disponibles en la biblioteca de la ANM.

Medallas conmemorativas

Hubo medallas conmemorativas en los cinco Congresos Venezolanos de Medicina. El reglamento aprobado en 1921 dice: *«La “Medalla del Congreso” es de plata, lleva en el anverso las efigies de Bolívar y de Vargas, y en el reverso la inscripción “Congreso Venezolano de Medicina”, y la fecha y la sede de la respectiva*

reunión. Los miembros de la Junta Directiva y de la Comisión Organizadora llevan esta medalla pendiente de una cinta tricolor; los médicos usan cinta amarilla, los farmacéuticos, morada, los dentistas, verde, las parteras, blanca, y los ingenieros sanitarios, azul. Los estudiantes llevan únicamente un botón amarillo en la solapa» (5).

El Dr. Juan Ricardo López Ponce refiere en su discurso (19): *«En la oportunidad en que se*

HISTORIA DE LOS CONGRESOS

celebró el III Congreso, se acuñó una Medalla conmemorativa similar a la que se había acordado para el Ier CONGRESO, con las características siguientes: de metal plateado, forma circular, en el anverso bustos en relieve del Libertador y del Doctor JOSÉ MARÍA VARGAS, ambos de perfil, mirando a la izquierda. Alrededor de los bustos figura una leyenda que dice: Dr. VARGAS – BOLIVAR; dos serpientes entrelazadas y dos ramos de laurel, uno a cada lado de la parte inferior. En el reverso las inscripciones que en ella figuran rezan así: III CONGRESO VENEZOLANO DE MEDICINA; y XXIV DE

JUNIO DE MXMXXI. En la parte superior de la medalla hay una argolla para prender en la que va una cinta de moaré con el tricolor nacional dispuesto en sentido vertical». “No se conoce el grabador”. La medalla del IV Congreso (Figura 9), corresponde perfectamente con la descripción que hace el Dr. López Ponce referida a la del III. En la biblioteca de la ANM se conserva la medalla que usó Luis Razetti durante el primer Congreso (Figura 10). El color es diferente. Posiblemente el metal que la compone también. No conseguí información sobre quien las acuñó.



Figura 9. Medalla del IV Congreso. Foto tomada por Lilia Cruz de una medalla existente en el Museo Felipe Tamariz de la Academia Nacional de Medicina.



Figura 10. Medalla del I Congreso perteneciente al Dr. Luis Razetti. Foto tomada por Lilia Cruz en la biblioteca de la ANM.

Apoyo del Gobierno Nacional y su reconocimiento

Los 5 Congresos Venezolanos de Medicina contaron con el apoyo del Gobierno Nacional durante el régimen de Juan Vicente Gómez. Luis Razetti comunicó el agradecimiento de la Academia de la siguiente manera: *“En nombre de la Academia de Medicina me es altamente honroso presentar en este momento al Señor General Gómez, la expresión de nuestra gratitud. A él y a sus muy dignos ministros de Instrucción Pública y de Relaciones Interiores, se deberán en primer término los beneficios que para bien de la humanidad y de la ciencia, se deriven de los trabajos de esta Asamblea”* (3).

La máxima muestra de reconocimiento se produjo en 1926, cuando la fecha del V Congreso fue escogida en conmemoración de la toma del poder por el General Gómez, la ciudad de Maracay como sede y su asistencia como presidente honorario del Congreso a la sesión inaugural y a la fiesta de clausura. En cartas firmadas por el presidente de la Comisión Organizadora, Dr. José Vicente López Rodríguez y el Secretario General, Dr. José Antonio Vizcarrondo, donde se invitaba a sus destinatarios a inscribirse en el Congreso (20) dice: *“Hay una circunstancia especialísima que estimula a fomentar el mayor brillo de esta Asamblea. La fecha en que ha de inaugurarse señala una época feliz de nuestra Patria: la iniciación de una política ecuánime y eficaz, mediante la cual el Benemérito General Juan Vicente Gómez aseguró la paz nacional, destruyó la rémora del obstruccionismo, abrió ancho campo a las labores de perfeccionamiento, entre las cuales resalta, por su grande importancia, el Congreso de Medicina, desde el primero que se verificó, hasta este en preparación, han recibido el valioso apoyo del Jefe de la República, y es un deber ineludible tratar de corresponder a tan generosa protección con nuestro entusiasmo, interés y patriotismo”*.

En su informe, el Secretario del V Congreso, Dr. Vizcarrondo afirmó: *“Todos los Congresos verificados hasta ahora han sido concurridos; y muy notables trabajos de colaboración han sido presentados para satisfacción de sus autores y para honra de la patria. De manera, pues, que la ilustra Academia estuvo acertada en instituir este Congreso para estímulo de los profesionales venezolanos”* (18).

Influencia de la ANM en la sanidad nacional en el primer tercio del siglo XX

El historiador médico venezolano Dr. Ricardo Archila, en su libro Historia de la Sanidad en Venezuela, escribió: *“Durante los primeros años del siglo XX la opinión médica era favorable a la organización de la higiene como actividad oficial, más diversos factores, sobre todo de orden político obstaculizaron la idea. Se necesitó que la Academia Nacional de Medicina dejara oír repetidas veces su autorizada voz y que las autoridades realizaran experiencias previas para que la sanidad comenzara a perfilarse con características definitivas”* (21, p117).

“La ANM hizo mucho más que servirle al Estado de Cuerpo Consultivo. Afín de impulsar el estudio de la patología e higiene nacionales, creó el Congreso Venezolano de Medicina. En ellos se han presentado numerosos e importantísimos estudios acerca de nuestras enfermedades endémicas y, lo que es muy significativo, trabajos tendientes a la formación de nuestra geografía médica como base para establecer el saneamiento de Venezuela, el más trascendental de todos nuestros problemas administrativos” (21 p134). *“Hasta 1930 en que celebróse la Primera Conferencia Sanitaria Nacional, la Academia de Medicina fue la tribuna donde se ventilaron los grandes problemas de salud pública vernácula, habiéndose beneficiado mucho del generoso impulso académico: la lucha antituberculosa, la protección materno-infantil, la higiene escolar, la campaña antivenérea y el saneamiento de la ciudad de Caracas”* (21, p135).

CONCLUSIONES

Los 5 Congresos Venezolanos de Medicina permitieron realizar, discutir y conservar para la posteridad numerosos e importantes estudios acerca de las enfermedades endémicas en Venezuela, la geografía médica nacional, medicina, cirugía, salud pública, patología tropical, pediatría, obstetricia y ginecología, farmacia, odontología, el ejercicio profesional y la ética. Analizaron los problemas nacionales de salud de mayor trascendencia en el momento, para encontrar soluciones y establecer normas y conductas a seguir por las instituciones

públicas y privadas, nacionales y estatales. Publicaron numerosos discursos, trabajos, acuerdos y recomendaciones. Promovieron el conocimiento científico compartiendo estudios y experiencias de variadas disciplinas, y acercaron a profesionales de muy diversas especialidades y regiones, fortaleciendo vínculos interpersonales e interinstitucionales y estrechando lazos de confraternidad.

Vale la pena destacar su contribución para lograr:

- La creación de instituciones públicas de sanidad.
- Orientar las políticas de saneamiento en Venezuela.
- Desarrollar la lucha contra la tuberculosis, la fiebre amarilla, el paludismo, las disenterías, la lepra, el alcoholismo y las enfermedades venéreas.
- Fomentar la protección materno-infantil, la higiene escolar, y el saneamiento de la ciudad de Caracas.
- La creación de escuelas y cátedras universitarias relacionadas con las ciencias de la salud.

Los CVM reflejan la evolución histórica de las ciencias de la salud en Venezuela, vinculada con los cambios en la estructura económica, social y política del país y el progreso de la ciencia en el mundo.

REFERENCIAS

1. González Guerra M. Pertinencia y Prestancia de la Academia Nacional de Medicina. Reflexiones en su primer centenario (1904-2004). Caracas: Editorial Ateproca; 2009:235-264.
2. Acuerdo de la Academia Nacional de Medicina por medio del cual se funda el Congreso Venezolano de Medicina. Gac Méd Caracas. 1908;15(11):87.
3. Razetti L. Primer Congreso Venezolano de Medicina. Informe del Secretario General. Gac Méd Caracas. 1911;18(12):92-94.
4. Reglamento General del Primer Congreso Venezolano de Medicina Caracas, 14 de julio de 1910. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela No 11.072. Lunes 8 de agosto de 1910.
5. Reglamento General del Congreso Venezolano de Medicina 1921. Gac Méd Caracas. 1933;40(19):265-269.
6. Primer Congreso Venezolano de Medicina. ANM. Tomo I, 1911. Programas.
7. González, E. Academia Nacional de Medicina. Labor científica de esta corporación en sus primeros veinticinco años 1904-1929. Caracas Lit Tip Mercantil. 1929:113-211.
8. Primer Congreso Venezolano de Medicina. Acuerdos Sancionados en su reunión general del 1 de julio de 1911. Gac Méd Caracas. 1911;28(14):111-113.
9. Ayala A. Editorial. Primer Congreso Venezolano de Medicina. Gac Méd Caracas. 1911;28(13):103-105.
10. Ochoa E. Cuentas presentadas por el Tesorero doctor E. Ochoa en la sesión de clausura. Primer Congreso Venezolano de Medicina. Gac Méd Caracas. 1911;28(14):114.
11. Cotización histórica del bolívar con respecto al dólar. Wikipedia. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Cotizaci%C3%B3n_hist%C3%B3rica_del_bol%C3%ADvar_con_respecto_al_d%C3%B3lar
12. Hernandez O. Segundo Congreso Médico Venezolano reunido en Maracaibo del 18 al 23 de enero de 1917. Crónicas de Panorama. Maracaibo: Tipografía Panorama; 1917.
13. II Congreso Venezolano de Medicina 18 a 23 de enero de 1917. Academia Nacional de Medicina. Maracaibo: Tipografía Panorama; 1917.
14. Razetti L. Gac Méd Caracas. 1921;(28)12:155.
15. Trabajos y Acuerdos del III Congreso Venezolano de Medicina celebrado en Valencia del 23 al 28 de junio de 1921. Recopilación de las publicaciones realizadas en la Gaceta Médica de Caracas en los años 2023 y 2024. ANM.
16. Memoria IV Congreso Venezolano de Medicina. Tipografía Americana. Caracas. 1924.
17. Memoria del V Congreso Venezolano de Medicina. Litografía del Comercio. Caracas 1927. Tomo I.
18. Vizcarrondo JA Informe el Secretario General. Memoria del V Congreso Venezolano de Medicina. Litografía del Comercio. Caracas. 1927;I:42-50.
19. Lopez Ponce JR Referencia a la medalla del III Congreso en discurso pronunciado en el XI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas. Gac Méd Caracas. 1988;96(4-5):172.
20. López Rodríguez JV, Vizcarrondo JA. Circular dirigida el 15/9/1926 a los Profesionales de las Clases Médicas Venezolanas. Memoria del V Congreso Venezolano de Medicina. Caracas: Litografía del Comercio; 1927;I:15-16.
21. Archila R. Historia de la Sanidad en Venezuela. Tomo I. Imprenta Nacional. Caracas. 1956.

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: Junio – Septiembre 1923

Para el 15 de julio de 1923, año XXX de la Gaceta Médica de Caracas se publica el número 13. Se reproduce un artículo de la revista *The Journal of the American Medical Association*, titulado “Insulina: su efecto, su valor terapéutico en la diabetes y su manufactura”. Describen inicialmente que los carbohidratos tipo almidones se transforman en glucosa la cual se absorbe en el intestino y se almacena en el hígado en forma de glucógeno. El resto va a los músculos y otros tejidos. Explican que en la Diabetes mellitus el azúcar no se almacena eficientemente, sino que se encuentra circulante en la sangre detectado en Hiperglicemia y es expulsado por el riñón. Hasta los experimentos de Mering y Minkowski donde demostraron que la pancreatectomía en perros inducía glucosuria y falta de absorción de la glucosa, identificando una proteína secretada en la porción endocrina pancreática luego de muchos intentos a partir de un preparado de JK Collip, la cual se denominó insulina, por indicación previa del Fisiólogo Sir Edward Albert Sharpey-Schafer (Figura 1). En el artículo describen los detalles del descubrimiento de la insulina, sus efectos fisiológicos, terapéuticos y sus indicaciones (1).

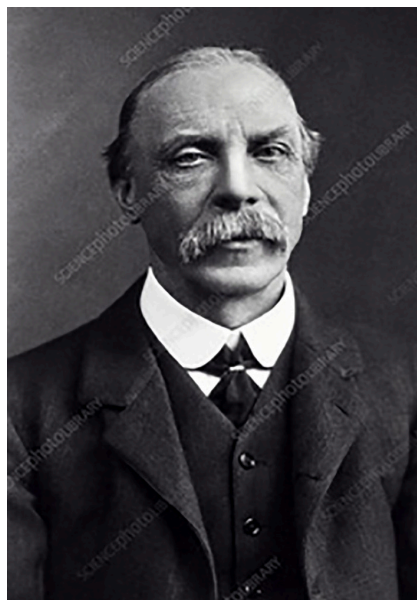


Figura 1. Sir Edward Albert Sharpey-Schafer (1850-1935).

El 31 de julio de 1923 se publica el número 14 de la revista que trae el complemento del trabajo “La espiroquetosis bronquial en Venezuela” que representó el trabajo de incorporación a la Academia del Dr. Jesús Rafael Rísquez (Figura 2). Este trabajo de una gran extensión fue dividido en cuatro partes, a saber: la primera dedicada al parásito, la segunda a la enfermedad, la tercera al tratamiento y la cuarta y última el estudio de la

ORCID: 0000-0002-3455-5894

casuística de la enfermedad. Describen que fue el Dr. Domingo Luciani quien el 24 de septiembre de 1919 presentó el primer caso de esta patología en su “Nota preliminar acerca del primer caso de la enfermedad de Castellani señalado en Venezuela”, sin antecedentes de publicaciones al respecto. Presenta la casuística de 38 casos de pacientes femeninos y 28 del sexo masculino en edades que oscilaron entre 10 años o menos, hasta 65 años. De ellos destacaban 5 pacientes extranjeros. Se localizaron por su procedencia en la región centro norte costera y el oriente del país (2).



Figura 2. Dr. Jesús Rafael Rísquez (1883-1947).

El número 15 del año XXX trae, además de contener otro capítulo del trabajo de incorporación del Dr. Jesús Rafael Rísquez, entre otras publicaciones una revisión sobre Tosferina y su tratamiento con inyecciones de éter, lo que se conoce como la Técnica de Audrain. Describen que se inicia con la búsqueda de diagnósticos diferenciales de Tosferina, tal como la adenoiditis crónica ya que el éter no tiene efecto sobre esta otra patología. Mencionan el carácter de la frecuencia de las crisis de Tosferina, describiendo que clínicamente presenta un carácter constante con poca relación con factores exógenos como

polvo, frío, humo u otro agente físico. En cuanto a la dosis en los niños, utilizan éter puro de 66° entre 1 y 2 mL intramuscular en un solo punto de la región glútea con una inyección cada 48 horas por 3 dosis. Explican el efecto del éter por eliminarse en el espacio alveolar y disminuir las crisis con un tenor clínico atenuado. Debemos recordar que la tosferina, también denominada también pertussis, coqueluche o tos convulsa, es una enfermedad infecciosa de aparición aguda de alta contagiosidad que afecta las vías respiratorias altas y que es causada por una bacteria Gram negativa denominada *Bordetella pertussis*. Cursa con inflamación traqueobronquial y accesos característicos de tos violenta y espasmódica con sensación de asfixia persistente y que terminan con la emisión de un ruido estridente inspiratorio descrito como estridor inspiratorio. *B. parapertussis* y otros microorganismos también causan una enfermedad muy parecida, pero de carácter leve que se denomina síndrome coqueluchoide. Aunque en 1878 se hizo la primera descripción clínica de la patología, la *B. pertussis* se aisló en cultivo puro en el año 1906, bajo los estudios del microorganismo del médico Belga Jean Baptiste Vincent Borde (Figura 3), lo que generó el nombre de la bacteria y su compañero Octave Gengou, quienes usaron un medio de cultivo con extracto de papas y que se denominó agar Bordet-Gengou (3).



Figura 3. Dr. Jules Jean Baptiste Vincent Borde (1870-1961).

El número 16 de la Gaceta se edita el 31 de agosto de 1923 y reseñamos el trabajo remitido por el médico zuliano Adolfo D'Empaire (Figura 4), titulado "Dos intervenciones quirúrgicas en el abdomen". Se trata de intervenciones realizadas en Maracaibo, una de las cuales fue un caso de perforación intestinal en un paciente con fiebre tifoidea. Esta última cirugía es un ejemplo de la pertinencia de la respuesta precoz en estos casos, tratándose de un niño de 12 años con síndrome febril que desarrolló una perforación intestinal por áscaris, quien luego de la intervención exitosa presentó expulsión oral y rectal de otros parásitos. Bajo hospitalización, el paciente egresó a los 17 días de la intervención sin complicaciones. El otro caso se describió en un niño de 6 meses con cuadro febril, quien inicia un dolor abdominal intenso y es llevado a la mesa operatoria, con el hallazgo de invaginación hacia el ciego de parte del íleon y del apéndice cecal. También egresó en condiciones clínicas estables al cabo de 15 días de hospitalización (4).



Figura 4. Dr. Adolfo D'Empaire (1873-1947).

Fue el día 15 de septiembre de 1923 la fecha de publicación del número 17 del Volumen XXX de nuestra revista. En la serie Centenario de Pasteur se presenta el tema sobre "Algunas consideraciones sobre una gran plaga social", desarrollado en París en el Congreso de

Higiene Social, referente a las regulaciones de notificación obligatoria de patologías venéreas. Se repasan las leyes sociales y sanitarias de los pacientes con diagnósticos de gonorrea y sífilis. Se consideran asimismo temas delicados, tales como el abstenerse de contraer matrimonio sin restricciones o notificación de la condición patológica. Se plantea cómo la reeducación social, para que a partir de la concientización colectiva se pueda detectar estas patologías y evitar su propagación y la aparición de secuelas orgánicas en los pacientes (5).

Para el 30 de septiembre de 1923 en el número 18 de la publicación, se continúa con las conclusiones del trabajo de incorporación del Dr. Jesús Rafael Rísquez "La espiroquetosis bronquial en Venezuela", con los restantes casos considerados. En esta reseña se observa el juicio crítico del trabajo, realizado por el Dr. Domingo Luciani (Figura 5). En su ponencia destaca la metódica presentación de todos los aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de los portadores de este síndrome clínico. Destacó las 66 observaciones clínicas presentadas por el Dr. Rísquez como parasitólogo, lo cual representa un aporte significativo a la medicina venezolana. Seguidamente considera la calidad de las definiciones relacionadas al parásito, tales con



Figura 5. Dr. Domingo Luciani (1886-1979).

la morfología, sus mecanismos reproductivos y los métodos de coloraciones para su diagnóstico. Luego define las características de presentación de la enfermedad, destacando la evolución crónica y que puede ser considerada una enfermedad propia del país por mostrar un desarrollo favorable tomando en cuenta condicionantes geográficas y climáticas (6).

Hace 50 años: Junio – Septiembre 1973

Se reseñan los números 7 al 8 y parte de los números 9 y 10 publicados entre julio y septiembre de 1973. Se publica el trabajo “Leiomioma de esófago”, que constituyó el primer caso publicado en Venezuela, cuyos autores son los Drs. Carlos R Travieso hijo y A García Urosa. Manifiestan que los tumores benignos del esófago son relativamente raros, sin embargo, el leiomioma es la neoplasia más frecuente. Presentan el caso de una paciente de 57 años, obesa, quien manifestó dolor en región epigástrica irradiado al hipocondrio derecho de un año de evolución. El estudio histopatológico tanto de la biopsia endoscópica como de la resección quirúrgica fue realizado por el Dr. Blas Bruni Celli (Figura 6), identificando un tumor de 5 cm que diagnosticó



Figura 6. Dr. Blas Bruni Celli (1925-2013).

como leiomioma. De esta manera se convierte en el primer caso diagnosticado y tratado en Venezuela y se hizo seguimiento de la evolución favorable de la paciente, comprobando el buen pronóstico que acompaña a la resolución quirúrgica de estas neoplasias (7).

Hace 25 años: Julio – Septiembre 1998

El número 3 de la Gaceta Médica de Caracas en 1998 trae consigo un trabajo escrito por el Dr. Oscar Rodríguez Grimán (Figura 7) titulado “Las grandes desarticulaciones preservadoras”. Se revisa la experiencia en el Hospital Universitario de Caracas durante 11 años, encontrando 18 casos, siendo 16 de ellos desarticulaciones de la cadera. El procedimiento se denomina operación de Tikhoff-Linbert, el cual se aplica básicamente para la resección de lesiones neoplásicas (8).



Figura 7. Dr. Oscar Rodríguez Grimán (1927-2014).

En el mismo número encontramos una publicación del médico zuliano Dr. Jorge Hómez Chacín titulado “Acrodermatitis enteropática. Estudio evolutivo sobre los primeros casos venezolanos desde 1958”. Se reseña en el trabajo que en 1958 el autor describe junto con el Dr. Régulo Pachano el primer caso de acro-dermatitis enteropática en Venezuela en un niño de seis años de edad, quien respondió favorablemente a la diiodohidroxiquinolona. Posteriormente, el autor reunió 13 nuevos casos de la enfermedad, todos procedentes del barrio San Francisco,

situado al Sur de la ciudad de Maracaibo, todos los cuales eran hijos de padres consanguíneos. El tratamiento con diidohidroxiquinolona en estos casos, produjo el mismo efecto favorable constatado en el primer caso. Dos de los pacientes que habían evolucionado favorablemente con el tratamiento, presentaron una recidiva de la enfermedad que no fue posible controlar, aun con altas dosis de la droga y que curaron con la aplicación de una nueva terapéutica de la enfermedad a base de sulfato de zinc. Después de hacer una revisión de los casos observados desde 1958, el autor analiza la etiopatogenia de la enfermedad, su terapéutica y, en particular, el papel del zinc en patología humana, así como la toxicidad de los derivados halogenados de la hidroxiquinolona (9).

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(13):193-210.
2. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(14):211-224.
3. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(15):225-240.
4. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(16):241-256.
5. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(17):257-272.
6. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(18):273-288.
7. Gaceta Médica de Caracas. 1973;81(7-8):235-259.
8. Gaceta Médica de Caracas. 1998;106(3):301-450.



Figura 8. Dr. Jorge Hómez Chacín (1921-2000).

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

VIDA DE LA ACADEMIA

SIMPOSIO “ACTUALIZACIÓN EN PROBLEMAS ESOFÁGICOS”

JUEVES 14 DE JUNIO DE 2023.

**Conferencia 1. Manometría de alta resolución y
trastornos motores de esófago.**

Ponente: Dr. César Edecio Louis Pérez (Figura 1)

Resumen

El esófago es un tubo muscular, que está formado por dos esfínteres y un cuerpo, cuya función es la de transportar el alimento de la boca al estómago y permitir la salida de los eructos o los vómitos. Para ello deben existir contracciones esofágicas coordinadas, capaces de propulsar el bolo alimentario en sentido distal (peristalsis) con la apertura y cierre oportuno de los esfínteres, o



Figura 1. Dr. César Edecio Louis Pérez.

simplemente apertura de los esfínteres para la salida del contenido refluido, respectivamente. Esta función puede ser tangible, medible, a través

ORCID: 0000-0002-3455-5894

de estudios de funcionalismo esofágico como la manometría esofágica de alta resolución, la cual a través de un catéter de estado sólido (con transductores de presión) es capaz de medir el vigor y duración de las contracciones iniciada por la deglución de tragos húmedos, así como la presión de reposo, relajación y localización de los esfínteres, o como el Endoflip, que permite estudiar la distensibilidad del cuerpo esofágico, o de la apertura de los esfínteres mostrando topográficamente los diámetros del esófago de acuerdo a su distensibilidad, así como patrones de distensibilidad que ayudan a realizar diagnósticos cuando la manometría no es concluyente.

Conferencia 2: Esofagitis Eosinofílica.

Ponente: Dr. Alberto Leamus La Fuente (Figura 2).

Resumen

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica de adultos y niños, reconocida como entidad clínica única en el pasado reciente. En aumento constante en su prevalencia a nivel mundial, es la causa más frecuente de imputación alimentaria en adultos y de disfagia. El desarrollo de esta enfermedad es determinada por los alérgenos alimentarios más comunes, que por una compleja interacción con una disbiosis local producen un aumento de la permeabilidad esofágica que determina la activación de una respuesta alérgica probablemente mediada por IgG4 y posterior infiltración eosinofílica del epitelio esofágico provocando inflamación y fibrosis de la mucosa a largo plazo. La presencia en una biopsia de mucosa esofágica de más de 15 eosinófilos en campo de alto aumento, en ausencia de eosinofilia en otros tejidos, constituye el diagnóstico de esta enfermedad. La sospecha clínica y los hallazgos endoscópicos usuales son muy sensibles para su diagnóstico, pero no específicos. Debe hacerse la endoscopia y biopsia de manera precoz. Otros estudios complementan el diagnóstico, pero no son imprescindibles.

El tratamiento es la eliminación de los alérgenos alimentarios implicados lo cual es muy efectivo, pero de adherencia difícil, por lo que el uso de esteroides tópicos (budesonida, Fluticasona) es lo que generalmente es utilizado, con alta efectividad y escasas complicaciones tratables.

El Dupilumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 4 y 30 de uso subcutáneo semanal es una nueva opción terapéutica en el manejo de esta enfermedad, pero de muy alto costo. La fibrosis resultante por la inflamación crónica provoca la disminución de calibre del esófago con estenosis, las cuales se tratan con los métodos usuales de dilatación con excelentes resultados.



Figura 2. Dr. Alberto Leamus La Fuente.

FORO: “PLANIFICACIÓN FAMILIAR”

JUEVES 13 DE JULIO DE 2023

Conferencia 1. Implantes subdérmicos.

Ponente: Dra. Sophia Rivas Rangel (Figura 3). Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Ginecología Infantil y Juvenil.

Resumen

Se presenta una revisión de los artículos científicos que abordan al implante subdérmico como método anticonceptivo. El Comité de Infancia y Adolescencia de la Federación Latinoamericana



Figura 3. Dra. Sophia Rivas Rangel.

de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG), lo considera un anticonceptivo que reúne, prácticamente, todas las características de método ideal; está catalogado como un método reversible de acción prolongada (Long-Acting Reversible Contraception, LARC), con la ventaja adicional de que a pesar de no contener estrógenos en su composición, no afecta la densidad mineral ósea; pero necesita ser colocado/ retirado por un personal capacitado y su costo puede dificultar su acceso a población adolescente. Se incluye en la categoría 1 de los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponemos actualmente de un implante anticonceptivo subcutáneo de una sola varilla de etonogestrel, y otro de dos varillas de Levonorgestrel, con duración de 3 y 5 años, respectivamente, con un índice de Pearl 0,05. Estudios recientes y posteriores a la pandemia de COVID-19, proponen su uso por más tiempo con igual efectividad a lo propuesto por los fabricantes. Actúa inhibiendo la ovulación y adicionalmente produce engrosamiento del moco cervical y adelgazamiento del endometrio La recuperación de la fertilidad es rápida. La OMS considera que puede usarse sin restricciones desde la menarquía (categoría 1). Se recomienda colocarlo durante el período menstrual en la

mujer que no está utilizando ningún método contraceptivo o en momentos específicos según el método que esté usando la paciente. Se ha sugerido el “Quick Start” (comienzo inmediato) previa solicitud de una prueba de embarazo en la consulta. Están indicados para prevención del embarazo post evento obstétrico. Una buena consejería sobre los cambios en el patrón de sangrado favorece la adherencia al método, pero además se ha observado disminución de la dismenorrea. Por otra parte, no se han evidenciado cambios significativos en los perfiles lipídico, hemostático, tiroideo, hepático ni en la presión sanguínea de la usuaria.

Conferencia 2. Sistema liberador de levonogestrel.

Ponente: Dr. Jairo Ernesto Fuenmayor Vargas (Figura 4). Especialista Obstetricia y Ginecología HUC/UCV Diplomado Bioética Cenabi UCV. Endocrinología Ginecológica Universidad Alcalá de Henares España.

Resumen

Se realiza una revisión acerca de la administración del progestágeno levonorgestrel por vía intrauterina con alta eficacia y con grandes beneficios, por sus bajos efectos indeseables



Figura 4. Dr. Jairo Ernesto Fuenmayor Vargas.

sistémicos y alta eficacia anticonceptiva y buena tolerancia.

Además, se mencionan nuevas indicaciones y duración.

Conferencia 3.

Ponente: Dra. Priscila Rodríguez Le Maitre (Figura 5). Ginecólogo - Obstetra. UCV - Hospital Universitario de Caracas. Ginecólogo Infantil y Juvenil. UCV - Hospital de niños "Dr. JM de los Ríos". Adjunto del servicio de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. Adjunto del servicio de Ginecología Infantil y Juvenil Hospital de niños "Dr. José Manuel de los Ríos".

Resumen

El uso de los anticonceptivos está muy extendido, calculándose que más de 55 millones de mujeres lo utilizan en este momento. Esto motivado al inicio cada vez más precoz de las relaciones sexuales y el mayor interés de las mujeres por evitar embarazos no deseados. Es por esto por lo que el profesional de la salud debe estar capacitado para indicar un método adecuado para la planificación familiar.



Figura 5. Dra. Priscila Rodríguez Le Maitre

Entre los métodos anticonceptivos hormonales, uno de los más usados son los anticonceptivos orales, que pueden ser combinados (estrógeno y progestágeno) o solo progestágeno. Cuyo mecanismo de acción principal es inhibir la ovulación, a través de la Inhibición de la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) en el hipotálamo.

Su eficacia se puede medir en base al número de embarazos por cada 100 mujeres luego del primer año de uso, se ha calculado que para el uso perfecto es de 0,3 % y uso real 8 %. Las causas más frecuentes de disminución de la eficacia anticonceptiva son las alteraciones en la toma de los comprimidos (olvido de alguna píldora, aumento en el intervalo de los días de descanso), las alteraciones digestivas y las interacciones con otros fármacos.

Han sido clasificados de acuerdo con la concentración de estrógenos y progestinas (monofásicos, bifásicos o trifásicos), según el componente progestacional en Generaciones (1ra, 2da, 3ra y 4ta generación).

Los anticonceptivos orales, pueden ser indicados en cualquier usuaria que desee un método anticonceptivo reversible. Siendo importante al momento de prescribirlo, considerar los criterios médicos de elegibilidad para el uso de los mismos, ya que son una guía rápida de práctica clínica, con la que se puede evaluar el riesgo de su uso, en relación a la coexistencia de enfermedades o comorbilidades y antecedentes médicos..

SIMPOSIO: "VENEZOLANOS DE EXCELENCIA A NIVEL INTERNACIONAL"

JUEVES 20 DE JULIO DE 2023

Conferencia 1. 50 años de Trasplante y Terapia Celular, De donde vinimos a dónde vamos?

Ponente: Dr. Sergio Andrés Giralt Pérez. Medicina Interna / Hematología Oncológica.

Resumen

Han pasado más de 30 años que el Dr. E Donnell Thomas ganó el premio nobel de

medicina por sus estudios pioneros que hicieron posibles los primeros trasplantes alogénicos de médula ósea en pacientes con leucemia y otras hematopatías malignas. En estos últimos 30 años ha habido avances dramáticos en el área. Los regímenes de intensidad reducida nos permiten hacer trasplantes en pacientes más de 50 años de edad. La ciclofosfamida postrasplante nos permite hacer trasplante con pacientes que no tienen donantes histocompatibles familiares. Nuevos avances en antivirales y terapia de apoyo han reducido la mortalidad relacionada con el tratamiento a menos del 10 % en los primeros 6 meses. Nuevos conocimientos básicos en inmunología y terapia genética nos permiten curar a pacientes con anemia drepanocítica y otras alteraciones genéticas. Sin embargo, existen múltiples barreras que sobrellevar como acceso al tratamiento, costo y recurrencia de la enfermedad. En esta charla resumiremos los mayores eventos históricos en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, igual que los nuevos avances y nuevas direcciones.



Figura 6. Dr. Sergio Andrés Giralt Pérez.

Conferencia 2.

Ponente: Dr. Anais Malpica González (Figura 7). Profesora, Departamento de Patología, MDAnderson Cancer Center, Universidad de

Texas. Graduada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, UCV 1984. Postgrado en Anatomía Patológica, Boston University y Baylor College of Medicine, 1987-1992. Fellowship en Patología Oncológica, MDAnderson Cancer Center, Universidad de Texas, 1992- 1993. Ex Directora, Sección de Ginecopatología, Departamento de Patología, MDAnderson Cancer Center, 2006-2014.

Resumen

Presentación de información clinicopatológica de dos entidades: el carcinoma seroso de bajo grado de origen ovárico o peritoneal y el carcinoma mesonephric-like del endometrio o de origen extrauterino. Esta conferencia cubrió las características clínicas y patológicas, incluyendo las alteraciones moleculares, de dos entidades: 1) el carcinoma seroso del ovario o peritoneo y 2) el carcinoma mesonephric-like del endometrio, ovario y peritoneo. Estas dos entidades fueron descubiertas en patología y tienen relevancia clínica ya que tienen un comportamiento biológico definido y su tratamiento puede o podría ser específico.



Figura 7. Dr. Anais Malpica González.

FORO: “REANIMACIÓN CARDOPULMONAR”

JUEVES 03 DE AGOSTO DE 2023

Conferencia 1. Nivel de conocimiento en Reanimación Cardiopulmonar Pediátrica (RCP) en el personal de salud durante la Pandemia COVID-19.

Ponente: Dr. Huníades Urbina-Medina (Figura 8). Individuo de Número. Vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina. Pediatra Intensivista.

Resumen

La parada cardíaca en niños tiene una elevada mortalidad. Para mejorar los resultados de la reanimación cardiopulmonar (RCP) es esencial la difusión de las recomendaciones internacionales de RCP y el entrenamiento de los profesionales sanitarios y la población general. **Objetivo:** Determinar el nivel de conocimiento sobre Reanimación cardiopulmonar básico y avanzado durante la pandemia COVID-19 del personal de salud que asistió a los talleres de RCP Pediátrica de marzo a diciembre de 2021. **Material y método:** Estudio descriptivo, transversal, a través de una encuesta personal, anónima y presenciada al personal de salud que participó a los talleres de RCP Pediátrica. El formulario contenía 16 preguntas de tipo múltiple opción. Fueron



Figura 8. Dr. Huníades Urbina-Medina.

indagados aspectos de RCP básica y avanzada. **Resultados:** Fueron encuestados 300 miembros del personal de salud. De las 16 preguntas seleccionadas, en el 50 % el conocimiento fue malo o nulo, en el resto 3 ítems regular y en uno solo.

Conferencia 2. Reanimación Cardiopulmonar asistida por Inteligencia Artificial. ¿Es posible?

Ponente: Dr. Sigfrido Alexander Miranda Sarabia.

Resumen

La Reanimación Cardiopulmonar (RCP) es una técnica vital que puede salvar vidas en situaciones de emergencia, como un paro cardíaco repentino. Consiste en la combinación de compresiones torácicas y respiración boca a boca para mantener la circulación sanguínea y la oxigenación en una persona inconsciente. Sin embargo, la efectividad de la RCP depende en gran medida de la rapidez y precisión con la que se aplique.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión ordinaria del Jueves 6 de julio de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia 1. Desarrollo Integral de la cardiología venezolana. La importancia de alianzas público-privadas. Caso del Hospital Privado Centro Médico de Caracas a sus 75 años de actividad.

Ponente: Dr. Tomás Sanabria (Figura 9).

Resumen

Se resume la experiencia de 50 años de educación y formación médica cardiovascular en Hospitales del Sector Privado en Salud, en alianza cercana con el sector universitario y académico convencional. Resaltamos la

importante participación de las alianzas de los sectores público y Privados en la educación médica nacional en momentos en los cuales el sector público está viviendo momentos difíciles en la actualización de equipos médicos y actualización de profesionales en una época de cambios especialmente acelerados en la salud mundial, pero coincidentes con una difícil situación económica nacional. Narramos un resumen de parte de las experiencias vividas en el Hospital Privado Centro Médico de Caracas a los 75 años de su fundación.

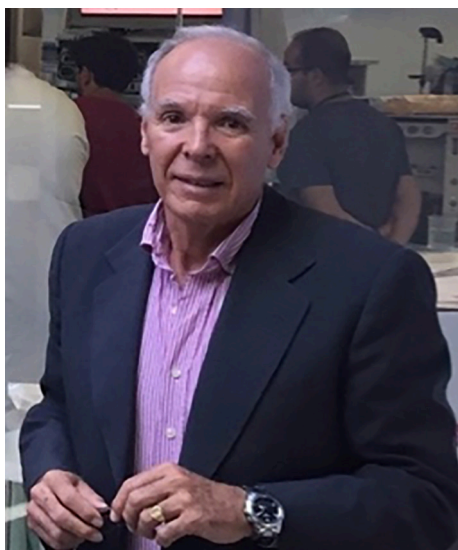


Figura 9. Dr. Tomás Sanabria.

Conferencia 2. “Yo, Voluntaria”

Ponente: Dra. Johanna Daniella Sembergman León (Figura 10).

Resumen

El Voluntariado ha formado parte de mi vida desde hace más de 20 años cuando, siendo estudiante de Medicina del último año, me embarqué en una aventura que no tenía idea me cambiaría la vida, al escoger a Maniapure como sede de mi pasantía rural. Todos los que hemos

hecho pasantía rural al sur de Venezuela quedamos tan fascinados que siempre prometemos volver. Sin embargo, luego del rural viene la Residencia, y con ella, esa promesa se esfuma. Pero yo sí volví: terminé el postgrado de otorrinolaringología y el fellow y volví.

Desde ese momento mi actividad voluntaria no ha parado. Esto me ha permitido conocer otras organizaciones con iniciativas muy parecidas y acompañarlas en sus respectivas actividades, además realizamos un estudio en el que se evaluaron 3 aspectos de la salud fundamentales para el adecuado crecimiento y desarrollo de los niños venezolanos; el mismo fue presentado en la Academia Nacional de Medicina el 31 de julio de 2014 y posteriormente publicado en la Gaceta Médica de Caracas en 2016 “Anemia, limitaciones visuales y auditivas asintomáticas”. En el 2017, me hice voluntaria de la A.C. Primeros Auxilios Margarita, y desde el 2018, de la Fundación Stapedium, quienes todos los años realizan el Operativo Médico-Quirúrgico de El Tocuyo, estado Lara, en el que, a lo largo de sus 25 años, han atendido a más de 7 500 pacientes en consultas y han realizado más de 2 000 cirugías.

Yo siento como si el voluntariado fuese un complemento gratificante a mi práctica clínica diaria, que me permite mantenerme atenta a las cosas simples y realmente importantes de la vida.



Figura 10. Dra. Johanna Daniella Sembergman León.

Sesión Ordinaria del Jueves 27 de julio de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia 1. Desarrollo sustentable, cambio global y transformación: el papel de las ciencias/ universidades latinoamericanas.

Ponente: Dra. Alicia Ponte-Sucre (Figura 11).

Resumen

La charla describe de forma sucinta la situación que se vive en América Latina con la dualidad de tener países “ricos en recursos” pero con una base científica muy precaria, en la cual han construido su estatus económico sobre la exportación de recursos naturales, no tienen una estructura económica sostenible y sólo pueden permitirse importar conocimientos técnicos si las exportaciones pueden sostenerse. Se discute además cómo uno de los principales escollos para la continuidad educativa lo constituyen las desigualdades en el acceso a la conectividad, equipamiento y habilidades digitales, brechas que se profundizan más con el surgimiento de tecnologías como inteligencia artificial. Se analiza seguidamente cómo la educación y reeducación de nuestros ciudadanos constituye un elemento



Figura 11. Dra. Alicia Ponte-Sucre.

central para el crecimiento individual y social de las comunidades, algo que está en estos momentos severamente comprometido. Se discute cómo las universidades, que por excelencia son los lugares donde se aprende y ejerce la sustentabilidad local, están altamente afectados por la falta de recursos, deterioro y obsolescencia de la infraestructura, salarios mínimos, emigración de profesores y deserción estudiantil. Y finalmente se plantea cómo Venezuela y Latinoamérica necesitan trabajar en la modernización de la educación superior y cómo la sociedad debe reconocer el valor del conocimiento y consolidar e implementar la vinculación que debe prevalecer entre universidades y sectores productivos y las políticas públicas.

Conferencia 2. Resumen histórico de la enfermedad de Chagas en Venezuela.

Ponente: Dr. Harry Acquatella (Figura 12). Individuo de Número. Expresidente de la Academia Nacional de Medicina 2016-2018. Especialista en Cardiología, Insuficiencia Cardíaca y Ecocardiografía.

Resumen

Carlos Chagas describe originalmente la enfermedad en 1909. El diagnóstico y clínica en nuestro país pueden resumirse en tres períodos: PRIMER PERÍODO diagnóstico parasitológico, 1919-1945. SEGUNDO PERÍODO desde antes de 1945 se introducen los programas de control de los insectos transmisores, y la mejoría de la vivienda rural. El diagnóstico se hizo especialmente por serología. TERCER PERÍODO comprende desde 1999 hasta el momento actual. Incluye disminución de los programas de control, interés en la transmisión oral, inmigraciones del medio rural al urbano, y emigraciones fuera del país.

Diagnóstico parasitológico. Enrique Tejera en Francia conoce el trabajo de Chagas, y publica en 1919 casos originales de Chagas a su regreso a Venezuela. José Francisco Torrealba después de estudios en Alemania y Francia confirma el hallazgo de Tejera, e instala en su laboratorio el xenodiagnóstico por triatominos no infectados para que piquen a sospechosos y luego los analiza. El xendiagnóstico, es más efectivo que el estudio microscópico de sangre periférica el

Tripanosoma cruzi. Publica el primer caso en la Gaceta Médica en 1934. A comienzos de los 40, el Dr. Arnoldo Gabaldón post estudios de epidemiología en Estados Unidos, tiene gran interés combatir el paludismo, que diezma la población venezolana. Trae el DDT para iniciar rociamientos en las áreas afectas de paludismo.

Diagnóstico serológico: para el año 1962, hay una disminución acentuada del paludismo. Gabaldón cambia estrategia y usa insecticidas para combatir los redúvidos (*Reduviidae*) transmisores de Chagas, en especial en los ranchos hechos de pared de bahareque y techo de palma de los llanos centrales del país.

La disminución acentuada del paludismo y de la transmisión de Chagas estimulan una serie de programas de control, y programas de investigación clínica en diversas consultas en hospitales públicos, el Hospital Vargas, el Hospital Universitario de Caracas, el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, en la Universidad de Mérida por el Grupo de Cardiología, en Valencia, en San Juan de Los Morros, y en otras ciudades. El Dr. Juan José Puigbó del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares del Ministerio



Figura 12. Dr. Harry Acquatella.

de Sanidad y de la Cátedra de Cardiología en el Hospital Universitario, el Instituto de Medicina Tropical de la UCV los Drs. Félix Pifano y Albert Maekelt, del Hospital Vargas el Dr. Otto Hernández Pieretti, y en Mérida por el Dr. Hugo Carrasco. En 1982 estuve en Centro de Investigaciones “José Francisco Torrealba” (CIT), localizado en el Hospital General de San Juan de Los Morros, Ranuarez Balza, para iniciar una consulta externa dirigida a pacientes chagásicos. En el CIT trabajaron los Drs. Franco Catalioti, Vicente Dávalos, Héctor González, y el Dr. José Ramón Gómez Mancebo del Hospital Universitario de Caracas.

Periodo Actual: ha habido una disminución sustancial de las encuestas epidemiológicas de Paludismo, Chagas, y otras endemias. En el año 2012 la Dra. Noya, y colaboradores del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, describen un brote de Chagas agudo adquirido oralmente en un grupo de más de 100 personas post ingestión de jugo contaminado de parásitos. Este trabajo llamó la atención sobre la importancia de la transmisión de Chagas por vía oral, que había sido reportada previamente, pero no se le había prestado tanta atención como a la transmisión clásica a través de las picaduras de los redúvidos. Este trabajo estimuló estudios en Caracas sobre la transmisión oral a través de vectores locales. Se ha encontrado que incluso animales domésticos, como perros y gatos, los cuales pueden servir de reservorios locales en Caracas, pueden infectarse, y eventualmente transmitir la enfermedad. Se ha encontrado vertebrados infectados en Petare, Baruta, y Sucre en encuestas hechas entre el 2009 y el 2016. Adicionalmente, el aumento de la emigración de sujetos infectados a países sin infección chagásica, es un nuevo problema epidemiológico mundial. En España es creciente el número de sujetos chagásicos seropositivos inmigrantes.

Sesión Ordinaria del Jueves 10 de agosto de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: Terapias celulares para regeneración de tejidos: experiencia en Venezuela.

Ponente: Dr. José Eduardo Cardier Montalvo (Figura 13). Médico, Ph.D. en Inmunología, Postdoctoral y Jefe de Laboratorio en Hipple Cancer Research Institute, USA (1993-1998). Investigador Titular del IVIC. Jefe de la Unidad de Terapia Celular y del Centro de Medicina Regenerativa del IVIC. Profesor de la Facultad de Medicina de la UCV

Resumen

Tratamientos basados en Terapia Celular para Regeneración de Órganos y Tejidos. Uno de los campos de investigación y desarrollo de mayor impacto en la medicina actual lo constituye el desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento sustitutivo (regeneración o reparación) de órganos y tejidos. Se ha propuesto el uso clínico de trasplante de células (células madre y somáticas) para regeneración de tejidos y órganos. En la Unidad de Terapia Celular (UTC) del Centro de Medicina Regenerativa del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) hemos desarrollado tecnologías de trasplante de células para regenerar hueso, cartílago de rodilla, piel, córnea, pulpa dental y enfermedad periodontal. En estos tratamientos fundamentalmente se usan células estromales mesenquimales (CEM), las cuales son las más utilizadas en protocolos de medicina regenerativa. En la UTC hemos usado las CEM en varios protocolos clínicos experimentales: 1) trasplante autólogo o alogénico, para regeneración de hueso en pacientes con pseudoartrosis post-traumática y congénita; 2) trasplante alogénico para regeneración y reparación de piel en pacientes quemados y úlceras de origen vascular; 3) trasplante alogénico en pacientes con enfermedad periodontal y para la regeneración de pulpa dental.

También hemos realizado trasplante autólogo de células madre limbales para regeneración de córnea. Los resultados han sido altamente exitosos, lográndose la curación de la enfermedad que padecían los pacientes y su reinserción en la sociedad. Resultados de estos protocolos preclínicos y clínicos han sido publicados en revistas internacionales de especialidad. Todos estos protocolos cumplen con los requerimientos para investigación en seres humanos (aprobación de Comités de Bioética y consentimiento informado). El procesamiento de CEM se realiza en una sala blanca y bajo normas de buenas prácticas de manufactura, cumpliendo así con la normativa exigida para medicamentos. Todos estos resultados han posicionado a la UTC del CMR a la vanguardia de tratamientos con Terapia Celular a nivel nacional y de Latinoamérica.



Figura 13. Dr. José Eduardo Cardier Montalvo.