

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 130 - N° 3

Julio - Septiembre 2022

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 130

Nº 3

Julio-Septiembre 2022

Í N D I C E

EDITORIAL

Los retos de la humanidad una vez superada la pandemia
Enrique Santiago López-Loyo 469

ARTÍCULOS ORIGINALES

Asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población
LGBTI, Perú
Víctor Román Lazarte, Christian R. Mejía Álvarez 473

Causas de muerte en inmigrantes venezolanos residentes en Perú entre el 2017 – 2021
Víctor Román-Lazarte, Luz Á. Román Lazarte, Maryorie Katteryne Galeas-Torre 481

Reconstrucción del antepié reumatoide después de una cirugía mínimamente invasiva y un procedimiento
de Hoffmann-Clayton con administración de plasma rico en factores de crecimiento - Seguimiento de 3 años:
Estudio retrospectivo
Abdul Basith Shahul Hameed, Levon Gagikovich Makinyan, Kurban Ahmedovich Shindiev, Rasul Aliev,
Vladislav Sergeevich Apresyan, Abo Zaalan Wessam 491

Incidencia y papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 ingresados a un hospital
de Latinoamérica, seguimiento de julio 2020 enero 2021
Luis Andrés Dulcey Sarmiento, Héctor Alonso Moreno Parra, Juan Sebastián Theran Leon, Valentina Cabrera Peña,
Raimondo Caltagirone, Rafael Guillermo Parales Strauch 500

Nivel de conocimiento del médico “serums” sobre el dominio académico, diagnóstico y técnico para la prevención
temprana del cáncer de cuello uterino
Jimmy Ibañez-Rodríguez, Jarvis Raraz-Vidal, Flor Torres-Salome, Omar Raraz-Vidal 508

Percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares
Lina María Salcedo Ramírez, Ángela Rocío Acero González, Diana Marcela Díaz Quijano 517

Identificación de los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 de IL28B en el diagnóstico, control y determinación
de tratamiento en pacientes venezolanos infectados con el virus de hepatitis C
Christian Medina, Félix Toro, Idamelis Rodríguez, Juan Bautista De Sanctis, Alexis García 524

Tendencias de los niveles de electrolitos séricos hacia las tasas de gravedad en pacientes con COVID-19
con comorbilidad de diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Dr. Soetomo Surabaya
Hamidah, Soebagijo Adi Soelistijo, Erwin Astha Triyono, Agung Pranoto, Muhammad Miftahussurur 532

Características del suministro de sangre al riñón humano con un concepto de cinco segmentos de su estructura
Abuselmin Zagidovich Vezirkhanov, Edgar Sabirovich Kafarov, Petr Alexandrovich Sysoev 545

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal
David Martín Del Campo, Carlos Cabrera Lozada, Pedro Faneite, Carlos Cabrera Figallo, Jeiv Gómez 555

Inhibidores de la TMPRSS2 en el tratamiento de pacientes con COVID-19: revisión exploratoria
Freiser Eceomo Cruz Mosquera, María Camila Murillo, Jader Darío Gómez Caicedo, Yolima Rodríguez Gómez,
Claudia Lorena Perlaza, Anisbed Naranjo Rojas 577

Síndrome Premenstrual y Desórdenes Disfóricos Premenstruales: Una Revisión Narrativa de la Etiología,
Fisiopatología y Diagnóstico
José Núñez-Troconis 586

El papel del micro-ARN (miARN) 126 en el edema macular diabético. Revisión de literatura
Wimbo Sasono, Nurwasis, Aryati, Ima Yustiarini, Gatut Suhendro 602

Viruela símica y embarazo: Revisión
Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada, David Martín Del Campo, Pedro Faneite, Carlos D Cabrera Figallo 616

CASOS CLÍNICOS

Obesidad extrema y deficiencia del receptor de leptina. A propósito de un caso
Ana I. Reyes-Toribio 637

PERSPECTIVAS

COVID-19 y auge de las consultas médicas virtuales en Venezuela: aspectos bioéticos
José Ramón Urdaneta, Nasser Baabel Zambrano 643

BIOGRAFÍAS

Dr. Manuel Velasco Pernía: un profesor universitario que deja huellas para siempre en el ámbito
de la Medicina Nacional
Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suárez 659

VARIOS

La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años.
Enrique Santiago López-Loyo 669

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas
Enrique Santiago López-Loyo 674

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 130

No. 3

July-September 2022

I N D E X

EDITORIAL

The challenges of humanity once the pandemic is over
Enrique Santiago Lopez-Loyo 469

ORIGINAL ARTICLES

Association between the perception of violence according to the sex of birth and the context in which the LGBTI population lives, Peru
Victor Roman-Lazarte, Christian R. Mejia Alvarez 473

Causes of death in Venezuelan migrants residing in Peru between 2017 - 2021
Victor Roman Lazarte, Luz A. Roman Lazarte, Maryorie Katternye Galeas-Torre 481

Rheumatoid Forefoot Reconstruction Following Minimally Invasive Surgery and Hoffmann-Clayton Procedure with Administration of Plasma Rich in Growth Factors - A 3-Year Follow-Up: A Retrospective Study
Abdul Basith Shahul Hameed, Levon Gagikovich Makinyan, Kurban Ahmedovich Shindiev, Rasul Aliev, Vladislav Sergeevich Apresyan, Abo Zaalán Wessam 491

Incidence and role of nosocomial coinfections in patients with COVID-19 admitted to a hospital in latin america, July 2020 follow-up January 2021
Luis Andres Dulcey Sarmiento, Hector Alonso Moreno Parra, Juan Sebastian Theran Leon, Valentina Cabrera Pena, Raimondo Caltagirone, Rafael Guillermo Paraless Strauch 500

Level of knowledge of the physician "serums" on the academic domain, diagnostic and technical for the early prevention of cervical cancer
Jimmy Ibanez-Rodriguez, Jarvis Raraz-Vidal, Flor Torres-Salome, Omar Raraz-Vidal 508

Perception of the effect of obesity on family relationships
Lina Maria Salcedo Ramirez, Angela Rocio Acero Gonzalez, Diana Marcela Diaz Quijano 517

Identification of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphisms in the diagnosis, control, and determination of treatment in venezuelan patients infected with hepatitis C virus
Christian Medina, Felix Toro, Idamelis Rodriguez, Juan Bautista De Sanctis, Alexis Garcia 524

Trends of Serum Electrolyte Levels toward Severity Rates in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Comorbidity in Dr. Soetomo Hospital Surabaya
Hamidah, Soebagijo Adi Soelistijo, Erwin Astha Triyono, Agung Pranoto, Muhammad Miftahussurur 532

Features of blood supply to the human kidney with a five-segment concept of its structure Abuselim Zagidovich Vezirkhanov, Edgar Sabirovich Kafarov, Petr Alexandrovich Sysoev	545
REVIEW ARTICLES	
COVID-19 and placenta: Histopathological and maternal fetal features David Martin Del Campo, Carlos Cabrera Lozada, Pedro Faneite , Carlos Cabrera Figallo, Jeiv Gomez	555
TMPRSS2 inhibitors in the treatment of patients with COVID-19: Exploratory review Freiser Eceomo Cruz Mosquera, Maria Camila Murillo, Jader Dario Gomez Caicedo, Yolima Rodriguez Gomez, Claudia Lorena Perlaza, Anisbed Naranjo Rojas	577
Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorders: A Narrative Review of Etiology, Pathophysiology, and Diagnosis Jose Nunez-Troconis	586
The role of micro-RNA (miRNA) 126 on diabetic macular edema. Literature review Wimbo Sasono, Nurwasis, Aryati, Ima Yustiarini, Gatut Suhendro	602
Monkeypox and pregnancy: A review Jeiv Gomez, Carlos Cabrera Lozada, David Martin Del Campo, Pedro Faneite, Carlos David Cabrera Figallo	616
CASE REPORTS	
Extreme obesity and leptin receptor deficiency. A case report Ana I. Reyes-Toribio	637
PERSPECTIVES	
COVID-19 and the rise of virtual medical consultations in Venezuela: Bioethical aspects Jose Ramon Urdaneta, Nasser Baabel Zambrano	643
BIOGRAPHIES	
Dr. Manuel Velasco Pernía: A university professor who leaves traces forever in the field of National Medicine Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suarez	659
VARIOUS	
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	669
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	674

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2022-2024

Presidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta

Vicepresidente: Dr. Huníades Urbina-Medina

Secretario: Dr. 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:	Dr. Julio Borges Iturriza
Sillón X:	Dr. José Ramón Poleo	Sillón XXX:	Dr. Félix José Amarista
Sillón XI:	Dr. Saúl Kizer Yorniski	Sillón XXXI:	Dr. Enrique López Loyo
Sillón XII:	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:	Dr. Antonio Clemente H
Sillón XVII:	Dra. Isis Nézer de Landaeta	Sillón XXXVII:	Dr. Juan Antonio Yabur Tarrazzi
Sillón XVIII:	Dr. José M Guevara Iribarren	Sillón XXXVIII:	Dr. Rafael Apitz Castro
Sillón XIX:	Dra. Lilia Cruz de Montbrun	Sillón XXXIX:	Dra. Doris Perdomo de Ponce
Sillón XX:	Dr. Pedro Faneite Antique	Sillón XL:	Dr. Horacio Vanegas

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. Dr. César Blanco Rengel (Caracas)*
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Dra. Marianella Herrera Cuenca (Caracas) *
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Trujillo)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Monagas)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Vacante
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. Vacante
47. Dr. Andrés Soyano López (Caracas)
48. Dra. Janice Fernández de D'Pool (Zulia)
49. Dra. Rosa Cedeño de Rincón (Zulia)
50. Dr. Raúl Fachin Viso (Carabobo)

Miembros Correspondientes Extranjeros

1. Dr. Vladimir Hachinsky (Canadá)
2. Dr. Remigio Vela Navarrete (España)
3. Dr. Zoilo Cuellar Montoya (Colombia)
4. Dr. Alvaro Rodríguez González (Colombia)
5. Dr. Pedro Grases (Costa Rica)
6. Dr. Igor Palacios (Estados Unidos)
7. Dr. Otto Gago (Estados Unidos)
8. Dr. Francisco López Muñoz (España)
9. Dr. Eduardo Pretell Zárate (Perú)
10. Dr. Harold Zur Hausen (Alemania)
11. Dr. Henry Lynch (Estados Unidos)
12. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell (Argentina)
13. Dr. J. Aurelio Usón Calvo (España)
14. Dr. José Augusto Da Silva Messias (Brasil)
15. 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
Dra. Alba Cardozo
Dr. Antonio Cartolano
Dr. Pedro Ignacio Carvallo
Dr. Jaime Díaz Bolaños
Dra. Maritza Durán
Dr. Antonio A Eblen Zaijjur
Dr. Mariano Fernández S.
Dr. Cutberto Guarapo Rodríguez
Dr. Peter Gunczler
Dra. Marienalla Herrera Cuenca
Dr. David Lobo
Dr. Aderito De Sousa

Dra. Ana María Martínez
Dr. Sigfrido Miranda
Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. José Félix Oletta López
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 (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dra. Dolores Moreno (Instituto de Biología Molecular -UCV, Venezuela)
Dr. Alexis García (Instituto de Inmunología, UCV, Venezuela)
Dra. Jenny Garmendia (Instituto de Biología Molecular-UCV, Venezuela)
Dr. Edward Rojas (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dr. Juan Salazar (La Universidad del Zulia, Venezuela)
Dr. Francisco Tortoledo (España)

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

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

1. CREDENCIALES

Antonio Clemente Heimerdinger	clementea2@gmail.com
Claudio Aoñin Soulie	caouns@gmail.com
Rafael Muci-Mendoza	rafaelmuci@gmail.com
Harry Acquatella Monserrate	hacquatella@gmail.com
Oscar Beaujon Rubín	obr9773582mbb@gmail.com
Enrique Santiago López-Loyo	lopezloyoe@gmail.com
Miguel Saade Aure	miguelsaade@yahoo.com
Pedro Faneite Antique	faneitep@gmail.com

Presidente: Dr. Oscar Beaujon Rubín

Secretario: Dr. Pedro Faneite Antique

2. MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

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

Presidente: Dr.

Secretario: Dr.

3. CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

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

Presidente: Dr. José Manuel D'Abreu

Secretaria: Dra. Eddy Verónica Mora

4. PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

Hunfades Urbina-Medina	urbinaurbinamedina@gmail.com
Enriqueta Sileo	enriquetasileo6@gmail.com
María Eugenia Mondolfi	memondolfi@gmail.com
Mercedes López de Blanco	checheta75@gmail.com
Luis Ceballos García	luisceballosg@gmail.com

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

José Manuel Francisco
Rafael Arteaga Romero
Elvia Badell Madrid

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

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

5. OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

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

ofeluz135@gmail.com
faneitep@hotmail.com
jayabur@gmail.com
kizeres@gmail.com
carloscabreralozada@gmail.com
francocalderarod@hotmail.com

Presidente: Dr. Saúl Kizer

Secretario: Dr. Carlos Cabrera Lozada

6. MEDICINA SOCIAL, SALUD PÚBLICA Y EDUCACIÓN MÉDICA

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

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

Presidente: Dr. Antonio Clemente H

Secretario: Dr. Saúl Peña Arciniegas

7. CIENCIAS BÁSICAS

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

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

Presidente: Dr. Harry Acquatella M

Secretario: Dr. José O'Dally Carbonell

Comisiones Científicas para el bienio 2020-2022

8. BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

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

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

Presidente: Dr. Rafael Apiz Castro

Secretario: Dr. Andrés Soyano

9. CULTURA Y HUMANISMO

Enrique López Loyo
Lilia Cruz Rodríguez
Mauricio Goihman
Jesús Rodríguez Ramírez
Rafael Romero Reverón
Maritza Durán

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

Presidente: Dr.

Secretario: Dr.

10. COMISIÓN EDITORA DEL PORTAL WEB

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

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

Coordinador: Dr. Carlos Cabrera Lozada

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

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

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

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

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

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

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

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

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

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

EDITORIALES

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

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

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

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

Resumen en inglés

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

Introducción

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

Método

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

Resultados

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

Discusión

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

Conclusión

Describir lo más relevante que responda al objetivo del estudio.

Agradecimientos

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

Referencias

Se presentarán de acuerdo con las Recomendaciones ICMJE.

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

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

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

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

NORMAS PARA LOS AUTORES

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:

acamedve880@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

Los retos de la humanidad una vez superada la pandemia

Enrique Santiago López-Loyo*

El mundo está a la expectativa tras el anuncio del Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, quien indica que estamos “en mejor posición para acabar con la pandemia” de coronavirus. De acuerdo con su declaración, en la primera semana de septiembre 2022 se registró la cifra más baja de fallecidos por la COVID-19 desde de marzo de 2020. Sin embargo, solicitó no frenar los esfuerzos para combatir la pandemia, ya que en lo que va del año 2022 suma más de un millón de muertes, por lo cual la pandemia sigue siendo una emergencia en todo el mundo y en un número mayoritario de países. Tedros Adhanom Ghebreyesus recomendó mantener un plan de asesoramiento para políticas nacionales de salud, que está basado en las evidencias de los últimos 32 meses “identificando lo que funciona mejor para preservar vidas, con la protección de las redes de salud y en lo posible evitar las perturbaciones que afecten a la economía y la sociedad”. Como algo fundamental de las recomendaciones de la OMS destacamos la mención sobre el deber de mantener la inversión en vacunación, en

especial en los grupos de riesgo, así como dar continuidad a las pruebas de detección genómica para investigación de variantes, en paralelo para hacer mejorar los sistemas sanitarios (1).

La situación generada por la pandemia puso al descubierto la vulnerabilidad de las respuestas de los sistemas sanitarios de todo el mundo, dado que en solo un par de meses sucumbieron ante la necesidad de una respuesta masiva e inmediata, tal como ocurrió con la estructura de algunos países europeos, con fama de eficiencia a prueba de contingencias. También fallaron las respuestas de los gobiernos ante las exigencias de rediseñar el sistema educativo con desafíos directos de la tecnología, los servicios públicos como la recolección de basura y las dificultades para mantener la seguridad en la distribución de alimentos.

En el ámbito de la salud pública internacional la vacunación ha sido la estrategia que ha sustentado la posibilidad de pasar de una pandemia, a la consideración de una patología endémica con apariciones esperadas en áreas geográficas específicas por persistencia de circulación del agente viral en contacto con cohortes poblacionales susceptibles. En América Latina la cobertura de vacunación anti-COVID-19 con dos dosis sobrepasa el 70 % de la población, lo que significa que ha habido una respuesta coherente con los requerimientos en los términos de combatir la progresión de la mortalidad, la cual mostró signos preocupantes

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.
E-mail: lopezloyoe@gmail.com

en el primer semestre de 2021. El enfoque de los desarrolladores de vacunas es tener acceso a la información genética de las variantes circulantes del virus de SARS-CoV-2, también interesados ahora en una segunda generación de vacunas, que tome en cuenta a variantes como la Ómicron, que ha evadido en cierto grado la respuesta inmune, todo con el objetivo de elevar la eficacia de las formulaciones. Con las actuales vacunas se ha logrado una eficacia entre 42 % y 60 %, cifra que se espera superar con la segunda generación de vacunas que pronto deben estar disponibles (2).

En el portal del Banco Interamericano de Desarrollo dedicado a la Educación se afirma que, entre los efectos catastróficos de la pandemia, se identificó el cierre de las escuelas, con su consiguiente impacto intergeneracional. Describen que es posible que en pocos años se considere que el daño a la educación sea la cicatriz más profunda y duradera que nos haya dejado el virus de la COVID-19. Por otra parte, de acuerdo con la UNICEF, en Latinoamérica y el Caribe los niños se mantuvieron fuera de las escuelas por un mayor tiempo en relación con otras regiones del mundo, ya que cerca del 60 % de los menores de la región perdieron el año lectivo y 13 millones de niños no están teniendo acceso al aprendizaje a distancia. Esto hace que la probabilidad de los niños latinoamericanos de terminar la escuela ha caído de un 61 % a un 46 %, regresando a niveles de los años 60. Con la pandemia, de acuerdo con datos de la Organización Internacional del Trabajo (OIT), la tasa de participación laboral de las mujeres ha retrocedido a niveles de hace 15 años. Y estos cambios de patrones en la educación y el empleo como consecuencia de la COVID-19, podrían llevar a pérdidas futuras en ingresos netos de \$1.7 billones de dólares para las nuevas generaciones (3).

De tal manera que los retos para revertir estas tendencias están sobre la mesa. En primer lugar han cambiado los paradigmas con la aplicación de políticas sanitarias más horizontalizadas, involucrando a los ciudadanos en ser protagonistas de su protección personal y comunitaria, se ha innovado en la capacidad de desarrolladores y fabricantes de vacunas en ajustar los tiempos de obtención de resultados confiables de estudios clínicos para poner a la disposición de los grupos poblacionales susceptibles formulaciones cada vez más eficaces y finalmente, el reto de la transformación de los modelos educativos que trasciendan los requerimientos de complementación de las fases presencial y virtual, sin afectar la calidad del producto educativo ni su pertinencia como ente de transformación en un universo cada vez más exigente.

REFERENCIAS

1. OMS asegura que el final de la pandemia de Covid-19 “está a la vista”. Portal DW. Publicación Electrónica. 14 de septiembre de 2022. Consultado: 16-9-22. Publicado en: <https://www.dw.com/es/oms-asegura-que-el-final-de-la-pandemia-de-covid-19-est%C3%A1-a-la-vista/a-63122039>
2. La vacunación, una fórmula de éxito en el paso de pandemia a endemia. Portal El médico interactivo MX. Publicación electrónica. 3 de mayo de 2022. Consultado: 16-9-22. Publicado en: <https://elmedicointeractivo.com/vacunacion-formula-exito-paso-pandemia-endemia/>
3. Enfoque Educación. Lecciones de una pandemia: lo que aprendimos en educación para la era pos-COVID. Portal del Banco de Desarrollo Interamericano (BDI). Publicación electrónica. 3 de mayo de 2022. Consultado: 18-9-22. Publicado en: <https://blogs.iadb.org/educacion/es/lecciones-de-una-pandemia-lo-que-aprendimos-en-educacion-para-la-era-postcovid/>

The challenges of humanity once the pandemic is over

Enrique Santiago Lopez-Loyo*

The world is waiting after the announcement by the Director General of the World Health Organization (WHO), Tedros Adhanom Ghebreyesus, who indicates that we are “in a better position to end the pandemic” of coronavirus. According to his statement, the lowest number of deaths from COVID-19 since March 2020 was recorded in the first week of September 2022. However, he requested not to stop efforts to combat the pandemic, since in what as of the year 2022, it adds more than one million deaths, for which the pandemic continues to be an emergency throughout the world and in most countries. Tedros Adhanom Ghebreyesus recommended maintaining an advisory plan for national health policies, which is based on the evidence of the last 32 months, “identifying what works best to preserve lives, with the protection of health networks and, as far as possible, avoid the disturbances that affect the economy and society”. As fundamental to the recommendations of the WHO, we highlight the mention it makes of the duty to maintain investment in vaccination,

especially in risk groups, as well as to continue genomic detection tests to the investigation of variants, in parallel to improve health systems (1).

The situation generated by the pandemic exposed the vulnerability of the responses of health systems around the world, given that in just a couple of months they succumbed to the need for a massive and immediate response, as happened with the structure of some European countries, with a reputation for contingency-proof efficiency. Government responses to the demands of redesigning the education system with direct challenges from technology, public services such as garbage collection, and difficulties in maintaining food distribution security also failed.

In the field of international public health, vaccination has been the strategy that has supported the possibility of moving from a pandemic to the consideration of an endemic pathology with expected appearances in specific geographic areas due to persistent circulation of the agent virus in contact with susceptible population cohorts. In Latin America, coverage of anti-COVID-19 vaccination with two doses exceeds 70 % of the population, which means that there has been a response consistent with the requirements in terms of combating the progression of mortality, which showed worrying signs in the first half of 2021. The focus of vaccine developers is to have access to the genetic information of the circulating variants of the SARS-CoV-2 virus, now also

ORCID: 0000-0002-345-5894

*Chief Editor of the *Gaceta Medica de Caracas*. Chair Number Individual XXXI of the National Academy of Medicine of Venezuela, Caracas 1012, Venezuela.
E-mail: lopezloyoe@gmail.com

interested in the second generation of vaccines, which consider variants such as Omicron, which has evaded the immune response to a certain degree, all to increase the effectiveness of the formulations. With current vaccines, an efficacy of between 42 % and 60 % has been achieved, a figure that is expected to be exceeded with the second generation of vaccines that should soon be available (2).

On the portal of the Inter-American Development Bank dedicated to Education, there is a statement according to which, among the catastrophic effects of the pandemic, the closure of schools was identified, with its consequent intergenerational impact. They describe that in a few years the damage to education may be considered the deepest and most lasting scar that the COVID-19 virus has left us. On the other hand, according to UNICEF, in Latin America and the Caribbean children stayed out of school for a longer time in relation to other regions of the world, since about 60 % of the children in the region missed the year of school and 13 million children are not having access to distance learning. This means that the probability of Latin American children finishing school has fallen from 61 % to 46 %, returning to levels of the 1960s. With the pandemic, according to data from the International Labor Organization (ILO), the rate of labor participation of women has regressed to levels of 15 years ago. And these changes in patterns in education and employment because of COVID-19 could lead to future losses in net income of 1.7 trillion dollars for the new generations (3).

In such a way that the challenges to reverse these trends are on the table. In the first place, paradigms have changed with the application of more horizontal health policies, involving citizens in being protagonists of their personal and community protection, and innovation has been made in the capacity of vaccine developers and manufacturers to adjust the times for obtaining results clinical trials to make available to susceptible population groups, increasingly effective formulations and finally, the challenge of transforming educational models that transcend the requirements of complementation of the face-to-face and virtual phases, without affecting the quality of the educational product or its relevance as a transformation entity in an increasingly demanding universe.

REFERENCES

1. WHO assures that the end of the COVID-19 pandemic "is in sight". Portal DW. Electronic Publishing. September 14, 2022. Accessed: 9-16-22. Published at: <https://www.dw.com/es/oms-assures-that-the-end-of-the-COVID-19-pandemic-est%C3%A1-a-la-vista/a-63122039>
2. Vaccination, a formula for success in the transition from pandemic to endemic. Portal The interactive doctor MX. Electronic publication. May 3, 2022. Accessed: 9-16-22. Published at: <https://elmedicointeractivo.com/vacunacion-formula-exito-paso-pandemia-endemia/>
3. Focus Education. Lessons from a pandemic: What we learned in education for the post-COVID era. Portal of the Inter-American Development Bank (BDI). Electronic publication. May 3, 2022. Accessed: 9-18-22. Published at: <https://blogs.iadb.org/education/en/lessons-from-a-pandemic-what-we-learned-in-education-for-the-postcovid-era/>

Asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población LGBTI, Perú

Association between the perception of violence according to the sex of birth and the context in which the LGBTI population lives, Peru

Víctor Román-Lazarte¹, Christian Richard Mejía Álvarez²

RESUMEN

Las personas que se identifican como LGBTI reciben a menudo actos de violencia y discriminación, el objetivo fue el determinar la asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población LGBTI en el Perú. El presente es un estudio transversal analítico, de análisis de datos secundarios de la Primera Encuesta Virtual para Personas LGBTI, se usó los modelos lineales generalizados para la obtención de los estadísticos de asociación. Encontramos que un 62% de todos los participantes reportan haber sufrido violencia y/o discriminación en algún momento de su vida. Hubo una mayor percepción de discriminación en comercios o lugares de ocio (RPa: 1,87; IC95 %: 1,83-1,93; $p < 0,001$), instituciones públicas (RPa:

1,63; IC95 %: 1,59-1,67; valor $p < 0,001$), en la casa o con la familia (RPa: 1,61; IC95 %: 1,51-1,71; $p < 0,001$), en el ambiente laboral (RPa: 1,10; IC95 %: 1,07-1,12; $p < 0,001$) y en el transporte público (RPa: 1,06; IC95 %: 1,03-1,08; $p < 0,001$), por el contrario, hubo una menor percepción de discriminación en los ambientes políticos (RPa: 0,96; IC95 %: 0,94-0,99; $p = 0,008$) y en los servicios de salud (RPa: 0,95; IC95 %: 0,93-0,98; $p < 0,001$); estos estuvieron ajustados por el sexo del encuestado. Se concluye que existe un significativo porcentaje de percepción de violencia o discriminación, siendo esto más común en ambientes públicos y otros de la vida cotidiana, por lo que, es importante concientizar acerca de las medidas más adecuadas para que estos actos de violencia disminuyan en el tiempo.

Palabras clave: *Violencia, violencia de género, discriminación social y minorías sexuales y de género (Fuente: DeCS BIREME).*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.2>

ORCID: 0000-0001-9664-5169¹

ORCID: 0000-0002-5940-7281²

¹Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión. Pasco Perú.
Estudiante de medicina
E-mail: victor.md.1998@gmail.com

Recibido: 14 de julio 2022
Aceptado: 12 de agosto 2022

²Universidad Continental. Lima, Perú.
Médico Cirujano
E-mail: christian.mejia.md@gmail.com

Autor de Correspondencia: Víctor Eduardo Román Lazarte
E-mail: victor.md.1998@gmail.com
Jr: Huamachuco 237, Cerro de Pasco, Pasco, Perú
Código Postal: 19001

SUMMARY

People who identify as LGBTI often receive acts of violence and discrimination, the objective was to determine the association between the perception of violence according to the sex of birth and the context in which the LGBTI population lives in Peru. This is an analytical cross-sectional study, analysis of secondary data from the First Virtual Survey for LGBTI people, the generalized linear models were used to obtain the association statistics. Our results: 62 % of all participants report having suffered violence and/or discrimination at some point in their life. There was a greater perception of discrimination in shops or leisure places (aRP: 1.87; 95 % CI: 1.83-1.93; $p < 0.001$), public institutions (aRP: 1.63; 95 % CI: 1, 59-1.67; $p < 0.001$), at home or with the family (aRP: 1.61; 95 % CI: 1.51-1.71; $p < 0.001$), in the work environment (aRP: 1.10; 95 % CI: 1.07-1.12; $p < 0.001$) and in public transport (aRP: 1.06; 95 % CI: 1.03-1.08; $p < 0.001$), for on the contrary, there was a lower perception of discrimination in political environments (aRP: 0.96; 95 % CI: 0.94-0.99; $p = 0.008$) and in health services (aRP: 0.95; 95 % CI %: 0.93-0.98; $p < 0.001$); these were adjusted for the sex of the respondent. An important percentage of perception of violence or discrimination was found, this being more common in public environments and others of daily life, therefore, it is important to raise awareness about the most appropriate measures so that these acts of violence decrease over time.

Keywords: *Violence, Gender Violence, Discrimination, Gender studies (Source: MeSH NLM)*

INTRODUCCIÓN

La universalización de la salud sigue siendo una meta a alcanzar para muchos de los países en vías de desarrollo (1), esto se torna más complicado al hablar de poblaciones pequeñas o minorías, como es el caso de la población de lesbianas, gays, bisexuales, transexuales e intersexuales (LGBTI) (2). En dicha población, es casi imposible el determinar las características exactas, por el mismo hecho de ser una población vulnerable y la cual evita los registros, por los mismos actos violentos que puedan presentar en su contra (3). Sabiendo que pueden sufrir de actos de discriminación y/o violencia en distintas formas (física, sexual, económica o psicológica) y por diferentes agresores (familiares, pareja,

compañeros de trabajo, colegas de estudios, etc.) (4).

Son tan grandes las disparidades en la población LGBTI que múltiples estudios lo relacionan directamente con comportamientos adictivos o de riesgo (5), llegando incluso a la auto lesión, ideación o intento suicida (6,7), el alto estrés mental (8), entre otros. Sin contar con el ya alto porcentaje de enfermedades infecciosas que padecen, VIH (9) y otras infecciones de transmisión sexual (10). Incluso, se ha encontrado un bajo conocimiento sobre educación sexual (11), esto a pesar de la constante capacitación que se trata de realizar, por lo que, no se llega a la meta de reducción drástica de los sucesos negativos (12). Es en este contexto en el que la orientación sexual (13) y el sexo biológico juegan papeles importantes, por los distintos problemas de violencia de género (14). Debido a esto el objetivo de este trabajo fue determinar la asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población LGBTI en el Perú.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal analítico, de tipo análisis de datos secundario. Se analizó la información de la Primera Encuesta Virtual para Personas LGBTI, realizado el año 2017 y donde se encuestó a 12 026 personas mayores de 18 años que residen en Perú y que se identificaron como parte de la población LGBTI. Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico, ya que, la encuesta fue abierta a todo público que deseaba brindar información para la base de datos.

Se incluyó a los que tuvieron la información completa sobre las variables a analizar, tanto sobre la información general, así como, la percepción de violencia y/o discriminación, tener como ubicación de respuesta el área nacional y tener más de 18 años. Se excluyó a los participantes que no contaban con el documento nacional de identidad (DNI), quienes no coincidían el dato de la edad con la fecha de nacimiento y aquellos que completaron la encuesta con respuestas abiertas.

El área geográfica fue de cobertura nacional, se incluyó los 24 departamentos del país (tanto zona urbana y rural) y una provincia constitucional

(Callao). La encuesta recopiló datos sobre la situación de la población LGBTI y constó de 8 secciones: 1) Ubicación geográfica de la vivienda; 2) Identificación del informante; 3) Características sociodemográficas; 4) Discriminación y violencia; 5) Conocimiento de los derechos de las personas LGBTI; 6) Participación ciudadana; 7) Percepción sobre la condición de la persona LGBTI; 8) Características de la vivienda y hogar. Para esta investigación se consideró las secciones 2, 3 y 4; específicamente para la sección 2 se tomó las variables de la edad y el lugar de nacimiento; para la sección 3 las de educación, salud, identidad cuerpo y sexualidad, entorno familiar, discapacidad, empleo y etnicidad; y para la sección 4 toda la información sobre la violencia y/ discriminación percibida por esta población. La recolección de datos fue mediante una encuesta virtual, que está disponible en la página web del Instituto Nacional de Estadística e Informática (<https://www.inei.gob.pe/>).

Después de la extracción de las preguntas, se consideró como variables dependientes a las que preguntaban acerca de la percepción de discriminación y/o violencia en general, en el ámbito laboral, ámbito educativo, en las instituciones públicas, en los servicios de salud, espacios públicos, centros comerciales, restaurantes y en el ámbito familiar.

En todo momento se resguardó la ética en la investigación, al ser un estudio de análisis de datos secundarios y de acceso público no se requirió revisión o aprobación por comité de ética. Aun así, se tuvo especial cuidado con la manipulación de datos personales, se hizo énfasis en la confidencialidad; es importante mencionar que en la base de datos no se encuentran los nombres, ni el documento de identidad ni cualquier otra forma en la que se pueda identificar a los encuestados.

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se usó las frecuencias y porcentajes; para las variables cuantitativas se usó la media y desviación estándar. Para el análisis bivariado y multivariado se consideró como datos estadísticamente significativos aquellos con un valor p menor de 0,05. Se obtuvo las razones de prevalencia (RP), intervalos de confianza al 95 % (IC95 %) y los valores p con los modelos lineales generalizados, con la familia Poisson, función de enlace log y modelos para varianzas

robustas. Todo esto se realizó con el software Stata (versión 11,1).

RESULTADOS

Durante el período del 17 mayo al 17 de agosto de 2017, la Primera Encuesta Virtual para Personas LGBTI captó 12 026 personas de dicha población, que tenían una media de edad de 28,5 años ($\pm 3,5$ años), se obtuvo un 68 % de respuesta desde el departamento de Lima. Se registró 6 142 (51,1 %) personas de sexo masculino, esto según el sexo registrado al nacer (algunos participantes no brindaron dicha información, siendo excluidos para el análisis). De acuerdo con la orientación sexual, 4751 (39,5 %) se consideraron gay, 2 468 (20,5 %) lesbianas y 2 863 (23,8 %) bisexuales. Más del 80 % se consideró persona no transexual. En cuanto a la situación sentimental 5 572 (46,3 %) reportaron no tener pareja. Respecto al nivel de estudios alcanzados, un 50,7 % terminó sus estudios secundarios y un 47,3 % terminó estudios superiores universitarios o en institutos (Cuadro 1).

Cuadro 1

Población reclutada por la Primera Encuesta Virtual para Personas LGBTI en el Perú

Variable	n	%
Edad (años)	28,5	(3,5)
Máximo nivel de estudios alcanzado		
Sin nivel educativo	49	0,4
Primaria Completa	157	1,2
Secundaria Completa	6 087	50,7
Superior	5 687	47,3
No especificó	46	0,4
Sexo Registrado al Nacer		
Masculino	6 142	51,1
Femenino	5 527	46,0
No especificó	357	3,0
Orientación sexual		
Heterosexual	669	5,6
Gay	4 751	39,5
Lesbiana	2 468	20,5
Bisexual	2 863	23,8
Otros	916	7,6
No específico	359	3,0

Continúa en pág 476...

ASOCIACIÓN ENTRE LA PERCEPCIÓN DE VIOLENCIA

continuación del Cuadro 1.

Variable	n	%
Identidad de género		
Trans femenina, mujer trans, travesti	305	2,5
Trans masculino, hombre trans	328	2,7
No binario	860	7,2
No soy persona trans	10 028	83,4
Otro	14	0,1
No especificó	491	4,1
Situación sentimental		
Sin pareja	5 572	46,3
Con pareja, sin convivencia	3 842	31,9
Con pareja, en convivencia	1 844	15,3
Con más de una pareja	166	1,4
No especificó	602	5,0
Seguro de Salud		
Seguro Integral de Salud (MINSA)	1 860	15,5
Seguro Social de Salud (EsSalud)	3 768	31,3
Seguro de Fuerzas Armadas y Policiales	258	2,1
Seguro privado de salud	2 103	17,5
Entidad Prestadora de Salud	1 451	12,1
Otro	225	1,9

La edad presenta la media y desviación estándar.

Cuadro 2

Violencia y/o discriminación percibida por la población LGBTI		
Ha sufrido de Violencia o Discriminación	n	%
Total de respuestas	7 408	100
Lugar y/o situación de la agresión		
Laboral	1 782	24,1
Educativo	4 106	55,4
Servicios de salud	1 282	17,3
Medios de transporte	2 910	39,9
Espacios públicos (vía pública, parques, etc.)	4 711	63,6
Espacios comerciales	3 082	41,6
Casa/familia	313	4,2
Otros	257	3,5
¿Quién fue el agresor?		
Familia	1 999	16,6
Pareja/expareja y/o sus familiares	839	7,0
Compañeros de escuela o sus familiares	3 977	33,1
Jefes o compañeros del trabajo	1 471	12,2
Líderes o comunidad religiosa	3 053	25,4
Policía/personal de seguridad	2 452	20,4
Personal de salud	1 237	10,3
Desconocidos	1 027	8,5

En cuanto a la violencia y/o discriminación, 7 408 (61,6 %) reportaron haber sufrido algún tipo de violencia a lo largo de su vida con respecto a su orientación sexual o identidad de género (Cuadro 2).

En el análisis multivariado según el lugar donde se suscitó el acto de violencia, se encontró que, hubo una mayor percepción de discriminación de la comunidad LGTB en comercios o lugares de ocio (RPa: 1,87; IC95 %: 1,83-1,93; p<0,001), instituciones públicas (RPa: 1,63; IC95 %: 1,59-1,67; valor p<0,001), en la casa o con la familia (RPa: 1,61; IC95 %: 1,51-1,71; valor p<0,001), en el ambiente laboral (RPa: 1,10; IC95 %: 1,07-1,12; p<0,001) y en el transporte público (RPa: 1,06; IC95 %: 1,03-1,08; p<0,001), por el contrario, hubo una menor percepción de discriminación en los ambientes políticos (RPa: 0,96; IC95 %: 0,94-0,99; p=0,008) y en los servicios de salud (RPa: 0,95; IC95 %: 0,93-0,98; p<0,001); estos estuvieron ajustados por el sexo del encuestado (Cuadro 3).

En el análisis multivariado según la persona que cometió el acto de discriminación o violencia, se encontró que, se tuvo como variable dependiente al sexo de nacimiento; para el sexo femenino se asoció recibir mayor actos de violencia o discriminación por parte de: familia (RPa: 1,28; IC95 %: 1,21-1,34; valor p<0,001), pareja o expareja (RPa: 1,50; IC95 %: 1,41-1,59; valor p<0,001) y docentes o personal administrativo (RPa: 1,10; IC95 %: 1,03-1,17; valor p=0,003); por el contrario, el sexo masculino tuvo una mayor percepción de violencia o discriminación por parte de: compañeros del centro de educación (RPa: 0,54; IC95 %: 0,51-0,57; valor p<0,001) y los jefes o compañeros de trabajo (RPa: 0,84; IC95 %: 0,78-0,90; valor p<0,001); estos estuvieron ajustados por los resultados que tuvieron un valor p<0,20 en el modelo de regresión (familia, pareja o expareja, docentes, compañeros del centro educativo y jefes o compañeros de trabajo) (Cuadro 4).

Cuadro 3

Análisis bivariado y multivariado de los espacios en donde la comunidad LGTBI ha percibido discriminación

Variable	Análisis bivariado	Análisis multivariado
Laboral o en el trabajo	1,58 (1,55-1,60) <0,001	1,10 (1,07-1,12) <0,001
Instituciones públicas	1,99 (1,94-2,04) <0,001	1,63 (1,59-1,67) <0,001
Servicios de salud	1,53 (1,51-1,55) <0,001	0,95 (0,93-0,98) <0,001
Transporte público	1,72 (1,69-1,76) <0,001	1,06 (1,03-1,08) <0,001
Ambiente político	1,50 (1,48-1,52) <0,001	0,96 (0,94-0,99) 0,008
Comercios o lugares de ocio	2,21 (2,14-2,27) <0,001	1,87 (1,83-1,93) <0,001
Casa o familia	1,46 (1,44-1,48) <0,001	1,61 (1,51-1,71) <0,001
Sexo masculino del encuestado	1,08 (1,06-1,11) <0,001	1,00 (0,98-1,02) 0,777
Espacios educativos	1,58 (1,55-1,60) <0,001	---
Espacios públicos	1,50 (1,48-1,52) <0,001	---
En otros espacios	1,46 (1,44-1,48) <0,001	---

Las razones de prevalencia crudas (izquierda), intervalos de confianza al 95 % (dentro del paréntesis) y los valores p (derecha) se obtuvieron con los modelos lineales generalizados, con la familia Poisson, función de enlace log y modelos para varianzas robustas. No se incluyó en el modelo multivariado los cruces versus la percepción de discriminación en ambientes educativos, espacios públicos u otros lados porque no convergían.

Cuadro 4

Análisis bivariado y multivariado de los agresores hacia la comunidad LGTBI

Variable	Análisis bivariado	Análisis multivariado
Familia (padres, hermanos, tíos)	1,25 (1,18-1,31) <0,001	1,28 (1,21-1,34) <0,001
Pareja o expareja	1,48 (1,39-1,57) <0,001	1,59 (1,41-1,59) <0,001
Compañeros de escuela	0,54 (0,51-0,57) <0,001	0,52 (0,49-0,55) <0,001
Jefes o compañeros de trabajo	0,83 (0,77-0,89) <0,001	0,84 (0,78-0,90) <0,001
Docentes o personal educativo	0,96 (0,90-1,02) <0,183	1,10 (1,03-1,17) 0,003
Líderes religiosos	1,03 (0,98-1,09) 0,211	-
Personal de salud	1,02 (0,96-1,07) 0,575	-
Amigos	0,99 (0,91-1,05) 0,541	-

Las razones de prevalencia crudas (izquierda), intervalos de confianza al 95 % (dentro del paréntesis) y los valores p (derecha) se obtuvieron con los modelos lineales generalizados, con la familia Poisson, función de enlace log y modelos para varianzas robustas. No se incluyó en el modelo multivariado los cruces versus docentes, líderes religiosos, personal de salud o amigos por tener un $p > 0,20$ en el modelo de regresión.

DISCUSIÓN

Tanto la población masculina y femenina han sufrido de actos de violencia y/o discriminación, ya que, tanto la población femenina y masculina tuvieron proporciones similares, pero la orientación sexual e identidad de género fueron distintas en número de población, teniendo un gran porcentaje de personas que no se

consideran transexuales y la población más predominante fue las personas gay, siendo esta última también un factor para distintos problemas no solo de violencia si no, en la salud mental en general (15,16). Muchos de los participantes se encontraban sin pareja al momento de rellenar la encuesta, no se profundizó en la violencia recibida por la pareja o exparejas, requiriendo estudios posteriores para evaluarlo, ya que, existe evidencia de que los riesgos tradicionales para

violencia de pareja no aplican para la población LGBTI (17).

Si bien en la población general existe un mayor porcentaje de violencia contra la mujer (aproximadamente 2 de cada 3 mujeres han sufrido actos de violencia en algún momento de su vida) (18), más de la mitad de la población LGBTI ha sufrido de violencia o actos de discriminación en algún momento de su vida, el 72 % de la población masculina y el 67 % de la población femenina. Los lugares en los que más se percibió discriminación fue en los centros comerciales y/o lugares de ocio, instituciones públicas, en la casa o con la familia, en el ambiente laboral y en el transporte públicos; si bien son lugares donde confluye gran cantidad de personas, la poca tolerancia se puede explorar en los victimarios en estudios posteriores, así mismo, se puede explicar por no tener educación en inclusión a la población LGBTI (19).

A pesar de los resultados estadísticamente significativos, se requiere un estudio individualizado para cada subpoblación, ya que, presentan diferencias a nivel social y personal, esto hace alusión al estudio por orientación sexual y por identidad de género; siendo así propuestas diversas para mejorar el estado de salud de acuerdo con las necesidades y los determinantes de salud (20).

Nuestros resultados expresan que en los ambientes educativos existe mayor riesgo a comparación de otros lugares, sin embargo, estos resultados no se mantuvieron significativos en el modelo multivariado, en el análisis de acuerdo con el sexo biológico nos encontramos con una percepción mayor en los varones por parte de los compañeros en este ambiente posiblemente muy relacionado con la orientación e identidad sexual. Por lo que, se debería estudiar esto en una mayor población. Szymanski y Bissonette (21) al validar una escala de victimización determinaron en un campus universitario que la población LGBTI no se siente amenazada, sin embargo, los que tuvieron ansiedad y depresión por los actos discriminatorios aseguraron tener una menor satisfacción de permanecer en la universidad; a partir de la misma idea, uno de los factores que refuerzan la poca aceptación de la comunidad LG es la religiosidad de los universitarios, esto conlleva a una mayor depresión y homofobia;

internalizada de la población universitaria no LGBTI (22).

La familia como núcleo de la sociedad representa un ente que debería dar respaldo a un miembro de la misma, y más si tiene una orientación o identidad sexual diferente a la de los demás, caso contrario es lo que se muestra en el estudio presente, en donde, el hogar es uno de los lugares con más discriminación en comparación de los demás (61 % más probable que en otros lugares de acuerdo al análisis multivariado) y ser mujer en comparación de los varones (de acuerdo al sexo biológico) presenta una mayor percepción de discriminación, cuando existe evidencia que la aceptación familiar (especialmente en adolescentes y adultos jóvenes) predice un mayor autoestima y además un mejor estado general de salud, asimismo, protege del consumo de sustancias y disminuye las ideas y conductas suicidas (23).

En el ámbito laboral existe un 10 % más de riesgo de percibir discriminación o violencia, esto podría deberse a la falta de políticas y prácticas para la población LGBTI, encontrándose en otro estudio que los grupos heterosexuales eran quienes cometían los atropellos cuando no existía una legislación que los protegiese; si los trabajadores revelaban su orientación sexual esto desencadenaba la discriminación siendo asociado con actitudes laborales negativas y menos promociones para dicha población (24), adhiriéndose que es el sexo masculino quien recibe más de estos actos negativos por parte de los compañeros o jefes laborales, es necesario conocer el tipo de labor o trabajo en el cual se desenvuelven los que son mayormente afectados.

Es importante mencionar que en el ámbito político y los ambientes que brindan servicio de salud existen menores frecuencias de discriminación, en comparación de otros lugares, aproximadamente un 4 %-5 % menos posibilidades de percibir discriminación, dado el contexto, estos espacios son importantes para el esparcimiento de ideas y atención personalizada, sin importar la tendencia, orientación o identidad sexual; aunque los estudios sobre las inequidades y barreras de la comunidad LGBTI hacia los servicios de salud son diversos (25-27), siendo necesaria la divulgación de la orientación e identidad sexual para una correcta atención y

de esta forma mejorar la calidad de los servicios de la salud (28), esto podría conllevar a generar discriminación en los mismos servicios como se demostró en algunos estudios (27,29).

El estudio tuvo la limitación del sesgo de selección, esto genera el no poder extrapolar la información a la totalidad de la población LGBTI del Perú, sin embargo, esto fue algo esperado, debido al tipo de muestreo que se utilizó para generar la encuesta base que se utilizó. Sin embargo, se cree que esta base se puede aproximar a la población urbana LGBTI, ya que, es la que tiene más acceso a las redes de comunicación. Por lo que, estos resultados se deben tomar con precaución, esperando que futuras investigaciones puedan generar más investigaciones específicas al respecto.

Se concluye que existe un alto porcentaje que ha percibido violencia y/o discriminación. En los resultados analíticos se pudo observar que hubo una mayor percepción de discriminación de la comunidad LGTBI en comercios o lugares de ocio, instituciones públicas, en la casa o con la familia, en el ambiente laboral y en el transporte público. En cambio, hubo una menor percepción de discriminación en los ambientes políticos y en los servicios de salud.

Conflictos de interés

Los autores no declaran tener conflictos de interés.

Financiamiento

Autofinanciado

Contribuciones

VRL tuvo la idea de investigación, diseño del estudio y limpieza de datos, VRL y CRM realizaron el análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

- Ramírez García JI. Integrating Latina/o ethnic determinants of health in research to promote population health and reduce health disparities. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*. 2019;25(1):21-31.
- Petroll AE, Mitchell JW. Health insurance and disclosure of same-sex sexual behaviors among gay and bisexual men in same-sex relationships. *LGBT Health*. 2015;2(1):48-54.
- OMS/OPS. Problemas de salud de las personas LGBT en las Américas [Internet]. 2019 [citado 8 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9591&lang=es&Itemid=101
- Bacchus LJ, Buller AM, Ferrari G, Peters TJ, Devries K, Sethi G, et al. Occurrence and impact of domestic violence and abuse in gay and bisexual men: A cross sectional survey. *Int J STD AIDS*. 2017;28(1):16-27.
- Gibbs JJ. Religious conflict, sexual identity, and suicidal behaviors among LGBT young adults. *Arch Suicide Res Off J Int Acad Suicide Res*. 2015;19(4):472-488.
- Tomicic A, Gálvez C, Quiroz C, Martínez C, Fontbona J, Rodríguez J, et al. Suicide in lesbian, gay, bisexual and trans populations: Systematic review of a decade of research (2004-2014). *Rev Med Chil*. 2016;144(6):723-733.
- Yıldız E. Suicide in sexual minority populations: A systematic review of evidence-based studies. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32(4):650-659.
- Valentine SE, Shipherd JC. A systematic review of social stress and mental health among transgender and gender non-conforming people in the United States. *Clin Psychol Rev*. 2018;66:24-38.
- Anderson JE, Kanters S. Lack of sexual minorities' rights as a barrier to HIV prevention among men who have sex with men and transgender women in Asia: A systematic review. *LGBT Health*. 2015;2(1):16-26.
- Takemoto MLS, Menezes M de O, Polido CBA, Santos D de S, Leonello VM, Magalhães CG, et al. Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among lesbian women: Systematic review and recommendations to improve care. *Cad Saude Publica*. 2019;35(3):e00118118.
- Everett BG, Higgins JA, Haider S, Carpenter E. Do sexual minorities receive appropriate sexual and reproductive health care and counseling? *J Womens Health* 2002. 2019;28(1):53-62.
- Hunt R, Bates C, Walker S, Grierson J, Redsell S, Meads C. A systematic review of UK educational and training materials aimed at health and social care staff about providing appropriate services for LGBT+ People. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(24).
- Slater ME, Godette D, Huang B, Ruan WJ, Kerridge BT. Sexual orientation-based discrimination, excessive alcohol use, and substance use disorders among sexual minority adults. *LGBT Health*. 2017;4(5):337-344.
- Gonzalez FR, Benuto LT, Casas JB. Prevalence of interpersonal violence among latinas: A

ASOCIACIÓN ENTRE LA PERCEPCIÓN DE VIOLENCIA

- systematic review. *Trauma Violence Abuse*. 2018;1524838018806507.
15. Mendoza-Pérez JC, Ortiz-Hernández L. Violence as mediating variable in mental health disparities associated to sexual orientation among Mexican youths. *J Homosex*. 2019;66(4):510-532.
 16. Edwards KM. Incidence and outcomes of dating violence victimization among high school youth: The role of gender and sexual orientation. *J Interpers Violence*. 2018;33(9):1472-1490.
 17. Reuter TR, Newcomb ME, Whitton SW, Mustanski B. Intimate partner violence victimization in LGBT young adults: Demographic differences and associations with health behaviors. *Psychol Violence*. 2017;7(1):101-109.
 18. The Lancet null. Violence against women and girls: How far have we come? *Lancet Lond Engl*. 2015;386(10008):2029.
 19. Cornejo Salinas G, Martínez J, Vidal-Ortiz S. LGBT Studies without LGBT studies: Mapping alternative pathways in Perú and Colombia. *J Homosex*. 2020;67(3):417-434.
 20. Silva-Santisteban A, Eng S, de la Iglesia G, Falistocco C, Mazin R. HIV prevention among transgender women in Latin America: Implementation, gaps and challenges. *J Int AIDS Soc*. 2016;19(3 Suppl 2):20799.
 21. Szymanski DM, Bissonette D. Perceptions of the LGBTQ College Campus Climate Scale: Development and Psychometric Evaluation. *J Homosex*. 2020;67(10):1412-1428.
 22. Heiden-Rootes K, Wiegand A, Thomas D, Moore RM, Ross KA. A National survey on depression, internalized homophobia, college religiosity, and climate of acceptance on college campuses for sexual minority adults. *J Homosex*. 2020;67(4):435-451.
 23. Ryan C, Russell ST, Huebner D, Diaz R, Sanchez J. Family acceptance in adolescence and the health of LGBT young adults. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs Off Publ Assoc Child Adolesc Psychiatr Nurses Inc*. 2010;23(4):205-213.
 24. Ragins BR, Cornwell JM. Pink triangles: Antecedents and consequences of perceived workplace discrimination against gay and lesbian employees. *J Appl Psychol*. 2001;86(6):1244-1261.
 25. Boehmer U. LGBT Populations' Barriers to Cancer Care. *Semin Oncol Nurs*. 2018;34(1):21-29.
 26. Romanelli M, Hudson KD. Individual and systemic barriers to health care: Perspectives of lesbian, gay, bisexual, and transgender adults. *Am J Orthopsychiatry*. 2017;87(6):714-728.
 27. Jennings L, Barcelos C, McWilliams C, Malecki K. Inequalities in lesbian, gay, bisexual, and transgender (LGBT) health and health care access and utilization in Wisconsin. *Prev Med Rep*. 2019;14:100864.
 28. Brooks H, Llewellyn CD, Nadarzynski T, Pelloso FC, De Souza Guilherme F, Pollard A, et al. Sexual orientation disclosure in health care: a systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 2018;68(668):e187-196.
 29. Ruben MA, Livingston NA, Berke DS, Matza AR, Shipherd JC. Lesbian, gay, bisexual, and transgender veterans' experiences of discrimination in health care and their relation to health outcomes: A pilot study examining the moderating role of provider communication. *Health Equity*. 2019;3(1):480-488.

Causas de muerte en inmigrantes venezolanos residentes en Perú entre el 2017 - 2021

Causes of death in Venezuelan migrants residing in Peru between 2017 - 2021

Víctor Román-Lazarte¹, Luz Á. Román Lazarte², Maryorie Katterryne Galeas-Torre³

RESUMEN

Introducción: Desde el 2018 hay un aumento de la migración venezolana hacia distintos países. Esta población generalmente se convierte en vulnerable ya que tienen poco acceso a los servicios básicos incluyendo al sistema de salud. No se tiene un registro de las muertes que se han ocasionado en esta población en Perú. **Objetivo:** Evaluar los casos de mortalidad en inmigrantes venezolanos, conocer sus características y el impacto de la pandemia por COVID-19. **Métodos:** Estudio transversal analítico a partir de los datos brindados por el Ministerio de Salud. Se realizó un análisis bivariado y multivariado tomando como variables independientes a las muertes violentas y muertes por COVID-19 mediante regresión de Poisson y se determinaron las razones de prevalencia crudas y ajustadas. **Resultados:** Se analizaron un total de

403 muertes, la principal causa de muerte fueron las enfermedades transmisibles (36,72 %), el 24,07 % fallecieron por COVID-19 y el 22,08 % por muerte violenta. Se encontró una asociación con el sexo femenino, la edad y la etnia para las muertes violentas. También una asociación con la edad y las muertes por COVID-19. **Conclusión:** La mortalidad en los venezolanos que residen en Perú es poco estudiada, y se requieren más estudios que indaguen en los factores de riesgo principalmente en las muertes violentas que causan deceso en personas jóvenes.

Palabras clave: Mortalidad, migrantes, infección por coronavirus, Venezuela, Perú (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Introduction: Since 2018 there has been an increase in Venezuelan migration to different countries. This population generally becomes vulnerable since they have poor access to basic services including the health system. There is no record of the deaths that

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.7>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9664-51691>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2831-56052>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0388-65193>

¹Bachiller en Medicina Humana, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco, Pasco, Perú. Dirección: Jr. Huamachuco 237, Cerro de Pasco, Pasco, Perú, Código Postal: 19001
E-mail: victor.md.1998@gmail.com
Tel: +51910597089

Recibido: 14 de julio 2022
Aceptado: 16 de agosto 2022

Autor de Correspondencia: Victor Eduardo Román Lazarte

²Estudiante de Medicina Humana, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Daniel Alcides Carrión (SOCIEMDAC), Cerro de Pasco, Pasco, Perú. Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Pasco, Cerro de Pasco, Perú.

³Estudiante de Medicina Humana, Sociedad Científica Médico Estudiantil Continental, Huancayo, Junín, Perú. Universidad Continental, Huancayo, Junín, Perú

have occurred in this population in Peru. **Objective:** To evaluate the cases of mortality in Venezuelan immigrants, to know their characteristics and the impact of the COVID-19 pandemic. **Methods:** Cross-sectional analytical study based on data provided by the Ministry of Health. Bivariate and multivariate analysis was performed, taking violent deaths and deaths or COVID-19 as independent variables using Poisson regression, and crude and adjusted prevalence ratios were determined. **Results:** A total of 403 deaths were analyzed, the main cause of death was communicable diseases (36.72 %), 24.07 % died from COVID-19 and 22.08 % from violent death. An association was found between female gender, age, and ethnicity for violent deaths. Also, an association between age and deaths from COVID-19. **Conclusion:** Mortality in Venezuelans residing in Peru is poorly studied, and more studies are required to investigate risk factors, mainly violent deaths that cause death in young people.

Keywords: Mortality, transients and migrants, Venezuela, Peru (Source: MeSH NIH).

INTRODUCCIÓN

Por la violencia, inseguridad, falta de alimentos, medicinas y servicios básicos, la República Bolivariana de Venezuela se vio implicada en una crisis que obligó a sus habitantes refugiarse y emigrar hacia países de todo el mundo (1). Según el reporte de la Organización Internacional para las Migraciones, realizado en enero de 2022 en Tumbes – Perú, existe un alto flujo de ingresos de inmigrantes venezolanos que tienen por destino instalarse en los países del sur (Perú, Bolivia, Chile y Argentina) a pesar del cierre de fronteras por la pandemia por COVID-19 (2). Principalmente desde el 2018, en el territorio peruano, reside una gran cantidad de población inmigrante de Venezuela, lo que indicaría un aproximado de 3 años de residencia en nuestra nación, actualmente existe más de un millón de venezolanos en el Perú (3).

Según la Encuesta Nacional de Población Venezolana que reside en Perú (ENPOVE), aproximadamente el 11 % de los participantes padecen un problema de salud crónico (4), de los cuales, más de las tres cuartas partes no recibe un tratamiento adecuado; lo que indica un mal manejo y acceso a los servicios de salud. Esto acompañado de la crisis sanitaria mundial debido

a la pandemia por COVID-19 obligó a dicha población sufrir una incertidumbre en cuanto a su situación de salud (5).

A pesar de que la población venezolana se encuentra alojada en Perú desde hace varios años, existe poca información o análisis acerca de las causas de la mortalidad de dicha población, lo que hace necesario identificar las causas y las características de las muertes, y en consecuencia proponer medidas que aseguren la atención sanitaria adecuada.

Al tener una gran cantidad de inmigrantes venezolanos en el Perú, considerando su estado de vulnerabilidad, la xenofobia y una gran barrera a los tratamientos necesarios (6) y servicios de salud; este estudio tiene por finalidad evaluar los casos de mortalidad en inmigrantes venezolanos, conocer sus características y el impacto de la pandemia por COVID-19, además de ello, plantear estrategias para mejorar el acceso a los servicios de salud a partir de las causas de mortalidad durante los años 2017 al 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional de corte transversal, que tuvo como base de datos la información del Sistema Informático Nacional de Defunciones (SINADEF) (7) que es parte del Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS) (8). Esta base de datos contiene información general del deceso a partir de la generación del Certificado de Defunción. De esta forma se torna de carácter obligatorio informar mediante esta plataforma de todo deceso que se produzca en el territorio peruano con su respectiva causa de muerte.

Participantes y variables

Esta base de datos proporciona información de todos los decesos ocurridos en Perú desde el 2017, por lo cual se hizo un filtro y limpieza de la base de datos para poder obtener los datos de la población venezolana que falleció en territorio peruano durante el período (2017 - 2021); de

la misma forma, se eliminaron los datos de las personas menores de 18 años, que no contaban con las variables completas, que tenían un mal registro o datos inconsistentes en el SINADEF. Se incluyeron aquellos individuos que presentaban las siguientes variables para el análisis: Sexo, edad, estado civil, nivel de instrucción, etnia, año de defunción, necropsia; lugar en donde ocurrió el deceso, muerte violenta, muerte por COVID-19 y causa básica de defunción (muerte por enfermedad transmisible, no transmisible, accidente de tránsito, suceso por arma blanca o arma de fuego, otros traumatismos, neoplasias malignas, no especificado) (Figura 1).

Análisis estadístico

Se realizó un primer análisis descriptivo, en el que se reporta frecuencias absolutas y porcentajes para las variables categóricas, mientras que, para las variables numéricas, media y desviación estándar, todas las variables fueron consideradas para el análisis univariado. Para el análisis inferencial se realizó la regresión de Poisson a partir de los modelos lineales generalizados de varianzas robustas y función de enlace log tomando como variables dependientes la muerte violenta y la muerte por COVID-19, se reportaron las razones de prevalencia crudas y ajustadas incluyendo en el modelo ajustado a aquellas variables independientes que hayan obtenido un valor $p < 0,20$ en el modelo crudo, se tomó como estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Todo el análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico STATA v16.0 (Stata Corp., Estados Unidos), los gráficos y tablas fueron elaborados en el programa MS Excel 2016.

Aspectos éticos

El presente estudio se basa en datos obtenidos del portal del Ministerio de Salud y del SINADEF (https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/defunciones_registradas.asp) que son de acceso abierto para el público en general, no se revelan datos que puedan identificar a los participantes, por lo que no requirió a aprobación de un Comité de Ética.



Figura 1. Flujo de elegibilidad de los participantes a partir de los datos del Sistema Nacional de Defunciones durante el 2017 - 2021.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 403 muertes de inmigrantes venezolanos en territorio peruano, la media de edad fue de 47,05 años con una desviación estándar de 18,72 años, se registraron 263 (65,26 %) fallecimientos de sexo masculino,

CAUSAS DE MUERTE EN INMIGRANTES VENEZOLANOS

aproximadamente tres cuartas partes (74,96 %) eran mestizos, se registró la mayor cantidad de muertes en el 2021 con 158 fallecimientos en total, se detallan las características generales en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Características generales de los fallecimientos venezolanos que residen en Perú		
	N	%
Edad*	47,05	18,72
Sexo		
Masculino	263	65,26
Femenino	140	34,74
Situación sentimental		
Con pareja	92	22,83
Sin pareja	243	60,3
Ignorado	68	16,87
Nivel educativo		
Educación superior	55	13,65
Educación no superior	188	46,65
Ignorado	160	39,7
Etnia		
Mestizo	301	74,69
Otro	102	25,31
Lugar de defunción		
Establecimiento de salud	253	62,78
Domicilio	78	19,35
Otro	72	17,87
Año		
2017	6	1,49
2018	64	15,88
2019	79	19,6
2020	96	23,82
2021	158	39,21

*Presenta media y desviación estándar.

Con respecto a las características del fallecimiento, 314 (77,93 %) fueron por muerte no violenta de los cuales 148 fueron causadas por enfermedades transmisibles. Aproximadamente una cuarta parte de los fallecimientos (24,07 %) fueron por COVID-19 (Cuadro 2). Entre las causas por muerte violenta se registró que la principal fue por accidente de tránsito con 6,45 % del total de muertes, asimismo 22 muertes fueron ocasionadas por arma blanca o arma de

fuego. Entre las muertes violentas, el 24,72 % fueron por homicidio y un 7,87 % fueron por suicidio (Figura 2).

Cuadro 2

Características del fallecimiento en venezolanos que residen en Perú

	N	%
Causa de muerte		
Enfermedad No transmisible	106	26,3
Enfermedad Transmisible	148	36,72
Accidente de Tránsito	26	6,45
Neoplasia maligna	25	6,2
Muerte por arma blanca o arma de fuego	22	5,46
Otro traumatismo	20	4,96
Asfixia/ahorcamiento/ahogamiento	19	4,71
Descarga Eléctrica	2	0,5
No especificado*	35	8,68
Muerte por COVID - 19		
Si	97	24,07
No	306	75,93
Muerte Violenta	89	22,08
Muerte No Violenta	314	77,92
Se realizó necropsia		
Si se realizó necropsia	139	34,49
No se realizó necropsia	260	64,52
Ignorado	4	0,99

*Se reporta como falla multiorgánica con origen no especificado, no se detalla enfermedad de base.

En el análisis bivariado para determinar la asociación entre las características generales y las muertes violentas se reporta en el Cuadro 3. La edad (RPc=0,92 IC95 %: 0,90 - 0,93) y el sexo femenino (RPc=0,29 IC95 %: 0,17 - 0,52) se consideraron factores protectores; mientras que el hecho de ser no mestizo (RPc=2,76 IC95 %: 1,94 - 3,92) aumentó la probabilidad de ocurrencia de muerte violenta. Asimismo, las muertes violentas tuvieron una mayor prevalencia de ocurrencia fuera del establecimiento de salud y fuera del domicilio (RPc=5,86 IC95 %: 4,05 - 8,48). En el modelo ajustado, la edad (RPa=0,93 IC95 %: 0,91 - 0,93) y el sexo femenino (RPa=0,58 IC95 %: 0,36 - 0,93) disminuyen la probabilidad de perecer por muerte violenta;

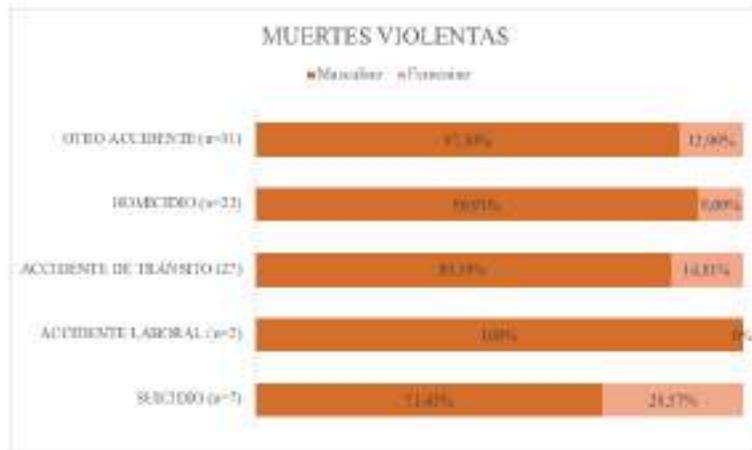


Figura 2. Causas de muerte violenta en residentes venezolanos en Perú durante el período 2017 - 2021.

ser no mestizo (RPa=1,77 IC95 %: 1,28 - 2,44) aumenta la probabilidad de fallecer por alguna causa violenta. De la misma forma se tuvo una mayor prevalencia de muerte violenta en otro

lugar que no sea el establecimiento de salud o el domicilio (RPa=1,98 IC95 %:1,58 - 8,98). Todo lo anteriormente mencionado fue estadísticamente significativo para un valor p<0,05.

Cuadro 3

Asociación entre las características generales y las muertes violentas de venezolanos residentes en Perú

	RP c (IC 95 %)	Valor-p	RP a (IC 95 %)	Valor-p
Edad	0,92 (0,90 - 0,93)	<0,001*	0,93 (0,91 - 0,94)	<0,001**
Sexo				
Masculino	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Femenino	0,29 (0,17 - 0,52)	<0,001*	0,58 (0,36 - 0,93)	0,024**
Estado Sentimental				
Con pareja	Ref.	Ref.	-	-
Sin pareja	1,14 (0,72 - 1,80)	0,588	-	-
Nivel de Instrucción				
Superior	Ref.	Ref.	-	-
No superior	1,29 (0,69 - 2,39)	0,423	-	-
Etnia				
Mestizo	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Otro	2,76 (1,94 - 3,92)	<0,001*	1,77 (1,28 - 2,44)	0,001**
Lugar del Deceso				
Establecimiento de salud	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Domicilio	0,97 (0,48 - 1,96)	0,939	-	-
Otro lugar	5,86 (4,05 - 8,48)	<0,001*	1,98 (1,58 - 8,98)	0,003**

*Estadísticamente significativo en el modelo bivariado con un valor p<0,05. **Estadísticamente significativo en el modelo multivariado con un valor p<0,05. No se incluyeron en el modelo multivariado las variables de Estado Sentimental, Nivel de instrucción y el domicilio como el lugar de deceso por obtener un valor p>0,20 en el modelo crudo. RPa=Razón de prevalencia ajustada. IC= intervalo de confianza.

CAUSAS DE MUERTE EN INMIGRANTES VENEZOLANOS

En el análisis bivariado para determinar la asociación entre las características generales y las muertes por COVID-19 de detalla en el Cuadro 4. La edad (RPc=1,02 IC95 %: 1,01 - 1,03) y el sexo femenino (RPc=1,43 IC95 %: 1,02 - 2,03) aumentó la probabilidad de ocurrencia de muerte por COVID-19; mientras que el hecho de ser no mestizo (RPc=0,46 IC95 %: 0,27 - 0,78) disminuyó la probabilidad. Asimismo las muertes por COVID-19 tuvieron una menor prevalencia de ocurrencia fuera del establecimiento de salud, tanto en el domicilio

(RPc=0,60 IC95 %: 0,37 - 0,98) como en otro lugar (RPc=0,04 IC95 %: 0,01 - 0,31). En el modelo ajustado la edad (RPa=1,02 IC95 %: 1,01 - 1,03) aumentó la probabilidad de fallecer por COVID-19. También se tuvo una menor prevalencia de fallecimiento por COVID-19 en otro lugar que no sea el establecimiento de salud o el domicilio (RPa=0,72 IC95 %: 0,01 - 0,51). Todo lo anteriormente mencionado fue estadísticamente significativo para un valor $p < 0,05$.

Cuadro 4

Asociación entre las características generales y las muertes por COVID-19 de venezolanos residentes en Perú

	RP c (IC 95 %)	valor p	RP a (IC 95 %)	valor p
Edad	1,02 (1,01 - 1,03)	<0,001*	1,02 (1,01 - 1,03)	<0,001**
Sexo				
Masculino	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Femenino	1,43 (1,02 - 2,03)	0,041*	1,02 (0,73 - 1,43)	0,906
Estado Sentimental				
Con pareja	Ref.	Ref.	-	-
Sin pareja	0,82 (0,54 - 1,25)	0,356	-	-
Nivel de Instrucción				
Superior	Ref.	Ref.	-	-
No superior	1,55 (0,73 - 3,28)	0,255	-	-
Etnia				
Mestizo	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Otro	0,46 (0,27 - 0,78)	0,004*	0,69 (0,40 - 1,17)	0,165
Lugar del Deceso				
Establecimiento de salud	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Domicilio	0,60 (0,37 - 0,98)	0,041*	0,71 (0,42 - 1,21)	0,213
Otro lugar	0,04 (0,01 - 0,31)	0,001*	0,72 (0,01 - 0,51)	0,003**

*Estadísticamente significativo en el modelo bivariado con un valor $p < 0,05$. **Estadísticamente significativo en el modelo multivariado con un valor $p < 0,05$. No se incluyeron en el modelo multivariado las variables de Estado Sentimental ni Nivel de instrucción por obtener un valor $p > 0,20$ en el modelo crudo. RPc=Razón de prevalencia cruda. RPa=Razón de prevalencia ajustada. IC= intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

Sobre las características de la población estudiada

Durante período evaluado se observó un evidente aumento de las muertes en los venezolanos residentes en Perú, siendo la mayor cantidad de muertes el año 2021, probablemente

debido al aumento notable de ingresos de los inmigrantes al país en los últimos años (9) y por la situación sanitaria que propició la COVID-19 (10) ocasionando un excedente de muertes a nivel global y nacional. Según el reporte de la ENPOVE, en el Perú existe una proporción similar de residentes venezolanos hombres (52,3 %) y mujeres (47,7 %), y más de la mitad (52 %) tienen entre 20 a 34 años de edad;

asimismo el 63,5 % se considera mestizo (4). El REUNIS y el SINADEF (7,8) muestran una distribución de mortalidad a nivel nacional de la población peruana semejante entre hombres y mujeres, sin embargo en la población estudiada se evidencia una diferencia de mortalidad entre ambos sexos, siendo la proporción de 2 a 1 de hombres a mujeres, respectivamente. Esto posiblemente debido a la carga de mortalidad en muertes violentas (11) y muertes a causa de COVID-19 (12) que se desarrollan con más frecuencia en hombres en comparación de mujeres. También es importante mencionar la etnicidad variada de inmigrantes venezolanos, ya que aproximadamente la cuarta parte de las defunciones pertenecían a “otra etnia” que va acorde con los datos de la ENPOVE (4) en donde tan solo el 63,5 % de la población inmigrante venezolana se considera mestizo; existen estudios en donde mencionan que la raza y etnicidad son factores que influyen en la mortalidad en distintas afecciones (13,14), nuestros resultados sugieren que existe una persona fallecida de otra raza por cada 3 fallecimientos de personas mestizas. Estos hallazgos indican una diferencia importante entre el género, edad y etnia al momento de la muerte, que no se equiparan a los datos generales de muerte y que pueden ser una característica de las muertes en inmigrantes venezolanos en los distintos países. Estudiar estos aspectos permitiría conocer la similitud en países vecinos de Latinoamérica y así, proponer estrategias directamente en subpoblaciones masculinas, de mediana edad y de acuerdo con la etnia estratificada por causa de muerte.

Causas de muerte, muerte violenta y COVID-19

Las principales causas de muerte en la población estudiada fueron las enfermedades transmisibles (infectocontagiosas que incluyen muerte por COVID-19), seguido por las enfermedades no transmisibles (crónicas) y las muertes violentas (accidentes, homicidios, suicidios, etc.). A nivel nacional, la principal causa de muerte son las infecciones respiratorias agudas seguidas de las enfermedades crónicas (enfermedad cerebrovascular, de origen cardíaco, hipertensión arterial, etc.), continuado de muertes por lesiones no determinadas (o traumáticas) (15), que concuerda con nuestros hallazgos. Los datos

que muestra la ENPOVE indican que el 11 % de la población inmigrante padece alguna enfermedad, de los cuales tan solo el 22 % reciben algún tratamiento para dicha afección o afecciones (4), lo cual podría explicar la alta mortalidad de causa no transmisible por enfermedades crónicas de base observada en el presente estudio. Si bien no es posible determinar la buena cobertura de su enfermedad en el país de origen, también pudieron ser ocasionados por el mismo proceso de migración (16) o la mala adherencia terapéutica que se desarrolla en todo el mundo y en diferentes afecciones crónicas que supone un gran problema de salud pública (17). En el 2001, Singh y col. (18) realizaron un estudio comparativo de cohorte entre personas inmigrantes y nacidos en los Estados Unidos y mostraron que los patrones de muerte son distintos entre ambos grupos, con un menor riesgo de muerte por enfermedades crónicas no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes, etc.) para el grupo de inmigrantes.

Aproximadamente la cuarta parte de la población incluida en el presente estudio tuvo un deceso por muerte violenta; el estudio de carga mundial de enfermedad menciona que los accidentes de tránsito son la séptima causa de muerte a nivel global (19) y la primera causa de muerte en las personas entre 25 a 49 años; en ese rubro etario, las autolesiones (suicidios) ocupan el decimoprimer lugar en cuando a las causas de muerte. Nuestros datos reportan una modesta cantidad de casos por homicidios (n=22), que podrían estar directamente relacionados con los actos de criminalidad en el territorio nacional. Un estudio comparativo entre inmigrantes indocumentados, inmigrantes legales y nativos en Texas, determinó que los nativos tienen dos veces más posibilidad de ser arrestados por delitos violentos en comparación con los inmigrantes legales e inmigrantes indocumentados (20). El 2018 se desarrolló un estudio que evaluó la relación entre la proporción de inmigrantes indocumentados y la tasa de homicidios entre 1990 y 2014 en donde se encontró una relación inversa con un $r = -0,65$ y un valor $p < 0,01$ (21). Un informe estadístico de la *Migration Policy Institute* sobre los actos delictivos de la migración venezolana en los distintos países latinoamericanos menciona que en Chile sólo el 0,7 % de personas procesadas por delitos

en 2019 eran ciudadanos venezolanos (22); estos datos indican que a pesar de la situación migratoria, los venezolanos residentes en otros países no se involucran en actos delictivos, que podría explicar el bajo número de homicidios en el presente estudio.

Al contrario que se reporta en este estudio, las muertes violentas ocupan un lugar importante en las muertes en inmigrantes venezolanos; explicado por la predominancia del grupo etario en jóvenes y adultos jóvenes inmigrantes residentes en Perú, por lo que es importante, no sólo para la población inmigrante, si no para la población en general, una prevención de las muertes violentas aumentando la seguridad ciudadana, la seguridad vial y la salud mental.

En cuanto a las muertes por COVID-19, la situación de salud (sistema y acceso) está directamente relacionada con la mortalidad por esta patología. Bowser y col. (23) evaluaron las experiencias de la población inmigrante en Colombia sobre el acceso a los servicios de atención médica durante la pandemia de COVID-19 mediante encuestas telefónicas; en donde los residentes colombianos, tuvieron una proporción mayor, estadísticamente significativa ($p < 0,001$), en la búsqueda de atención médica formal (77,1 % vs 70,0 %), salud virtual usada (23,3 % vs 9,0 %) y pruebas de COVID-19 (14,1 % vs 10,4 %), en comparación con la población venezolana residente en Colombia; si extrapolamos estos resultados al territorio nacional, se puede explicar la mortalidad por COVID-19 en Perú; un poco acceso a los servicios a la salud así como la comorbilidad no atendida (4) aumentaría la mortalidad en esta población en comparación de la población nacional. El acceso a la vacunación contra COVID-19 también supone un factor inherente sobre mortalidad por dicha enfermedad; una revisión de alcance resume el acceso limitado a las vacunas para los inmigrantes venezolanos (24), la exclusión de las campañas de vacunación, la migración inversa, acceso limitado de vacunas en las fronteras y áreas remotas, el estigma y sobre todo, la xenofobia hacia los inmigrantes venezolanos que propiciaron la diseminación de la enfermedad y por tanto la gran cantidad de muertos (24,07 %) en comparación de otras causas de muerte.

Factores asociados a la muerte violenta y muerte por COVID-19

Nuestros hallazgos demuestran que las muertes violentas representan el 22,08 % de las muertes totales. El análisis de tendencias del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos (25) menciona que durante el 2011 – 2016 existió una diferencia porcentual importante entre las víctimas de homicidio entre el sexo masculino (78,7 % - 82,8 % vs. 17,2 % - 21,3 %) aunque no se desarrolló una diferencia estadística con alguna prueba de hipótesis, las proporciones son considerablemente distintas. De la misma forma, un estudio sobre el suicidio en Perú (26) evidencia una diferencia entre los varones (68,24 %) y mujeres (31,76 %) en el año 2019. Los accidentes de tránsito (27) también tienen una mayor proporción en varones en comparación con las mujeres, tanto en fallecimientos (68,4 % vs 22,8 %) y heridos (57,4 % - 40,2 %); por lo que los resultados en nuestro estudio con respecto a la mayor probabilidad de muerte violenta en varones que en mujeres tiene un sustento por los antecedentes nacionales recopilados. Respecto a la variable etnicidad, el 2004 se realizó un estudio en donde (28) se evaluó el riesgo de homicidio por razas, los hombres negros tenían un mayor riesgo en comparación de los blancos ($\beta = 2,68 \pm 0,155$), por lo que la variabilidad étnica tiene que ser profundamente estudiada, no solamente en inmigrantes, si no en la diversa cultura en América Latina. Sobre los fallecimientos por COVID-19, era de esperarse que una mayor edad sea un factor para el fallecimiento por dicha enfermedad tal como mencionan O'Driscoll y col. (29) o Grasselli y col. (30).

Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza del presente estudio es el registro de todas las muertes de los inmigrantes venezolanos, así como las variables de interés que permiten tener las características de los fallecimientos. Además permitió conocer si la muerte fue violenta o no, y si la causa del fallecimiento fue por la COVID-19 de acuerdo con los códigos de la CIE – 10. Asimismo, se realizó una aproximación a los factores asociados a la muerte violenta y la muerte por COVID-19

que permiten tener una visualización general de la problemática en la población inmigrante venezolana, lo cual permite generar estrategias, principalmente abortando el tema de seguridad vial y ciudadana que representan aproximadamente la cuarta parte de los fallecimientos.

En cuanto a las limitaciones, el estudio usa datos secundarios que no cuentan con muchas de las variables que pueden tener relación con algunas causas de muerte como lo son: documentación del inmigrante, tiempo de residencia en Perú, actividad laboral, etc.; continuando con la base de datos, se encontraron algunos datos que no contenían la variable de causa de muerte con un código CIE – 10 establecido por lo que se tiene que tener un mejor control al momento del llenado del certificado de defunción. En consideración al diseño del estudio, no se puede establecer una relación causal directa con los resultados encontrados ya que se trata de un estudio transversal. Para investigaciones futuras sería idóneo tener en cuenta no sólo el lugar de procedencia de los fallecimientos, si no, el lugar de muerte de estos para poder realizar un estudio por tasas ajustadas a los departamentos e incluso por distritos y con las variables añadidas realizar un mejor estudio evaluando causalidad.

CONCLUSIONES

Los antecedentes internacionales indican un aumento de la población inmigrante venezolana hacia el territorio peruano, frente a esto analizamos las causas de muerte en esta población. Los hallazgos del estudio demuestran que la principal causa de muerte son las enfermedades transmisibles y no transmisibles, estas últimas pobremente atendidas. Además, los datos coincidieron con el antecedente nacional que la principal causa de muerte son las enfermedades transmisibles. La población adulta joven está principalmente afectada por la muerte violenta, que incluyen accidentes de tránsito, homicidios y suicidios.

Se debe realizar mayor investigación en este campo debido a la vulnerabilidad de la población inmigrante, ya que esta está íntimamente relacionada al poco acceso a los servicios de salud viéndose reflejada en la gran cantidad de muertes

por enfermedades transmisibles y por muertes violentas, exhortando así a una mejor cobertura sanitaria y vigilancia mediante estrategias de seguridad ciudadana y vial, sin dejar de lado la importancia de la salud mental.

REFERENCIAS

1. Agencia de la ONU para los refugiados. Situación de Venezuela. UNHCR. Disponible en: <https://www.acnur.org/situacion-en-venezuela.html>
2. Organización Internacional para las Migraciones. Monitoreo del Flujo de Población Venezolana. Disponible en: https://displacement.iom.int/sites/default/files/public/reports/OIM_PERU_INTERAGC_DP2218_DTM%20FMS%2013%20Tumbes_09Feb2022.pdf
3. Agencia de la ONU para los refugiados. Migración y Desarrollo. UNHCR. Disponible en: <https://www.acnur.org/migracion-y-desarrollo.html>
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Condiciones de vida de la población venezolana que reside en Perú. Disponible en: <https://www.r4v.info/en/node/3835>
5. Daniels JP. Venezuelan migrants “struggling to survive” amid COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1023.
6. Delgado-Flores C, Cutire OS, Cvetkovic-Vega A, Nieto-Gutierrez W. Perceived discrimination as a barrier for the adequate treatment of chronic diseases in Venezuelan migrants from Peru. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol*. 2021;24:e210029.
7. Sistema Informático Nacional de Defunciones. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/defunciones/>
8. Repositorio Único Nacional de Información en Salud. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.minsa.gob.pe/reunis/>
9. Agencia de la ONU para los refugiados. Tendencias Globales de ACNUR 2021. Disponible en: <https://www.acnur.org/stats/globaltrends/62aa717288e/tendencias-globales-de-acnur-2021.html>
10. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Sala Situacional COVID-19. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/covid19.html>
11. Reza A, Mercy JA, Krug E. Epidemiology of violent deaths in the world. *Inj Prev*. 2001;7(2):104-111.
12. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423 117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855.

CAUSAS DE MUERTE EN INMIGRANTES VENEZOLANOS

13. Clements JM, West BT, Yaker Z, Lauinger B, McCullers D, Haubert J, et al. Disparities in diabetes-related multiple chronic conditions and mortality: The influence of race. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107984.
14. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Lobanova I, et al. Effect of race and ethnicity on in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Ethn Dis.* 2021;31(3):389-398.
15. Identifican principales causas de mortalidad en el Perú. Ministerio de Salud. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/32055-identifican-principales-causas-de-mortalidad-en-el-peru>
16. Pavli A, Maltezou H. Health problems of newly arrived migrants and refugees in Europe. *J Travel Med.* 2017;24(4):tax016.
17. El incumplimiento del tratamiento prescrito para las enfermedades crónicas es un problema mundial de gran envergadura. WHO. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr54/es/index.html>
18. Singh GK, Siahpush M. All-cause and cause-specific mortality of immigrants and native born in the United States. *Am J Public Health.* 2001;91(3):392-399.
19. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
20. Light MT, He J, Robey JP. Comparing crime rates between undocumented immigrants, legal immigrants, and native-born US citizens in Texas. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(51):32340-7.
21. Light MT, Miller T. Does Undocumented Immigration Increase Violent Crime? *Criminology.* 2018;56(2):370-401.
22. Bahar D, Dooley M, Selee A. Venezuelan migration, crime, and misperceptions: A review of data from Colombia, Peru, and Chile. Washington, DC: Migration Policy Institute and Brookings Institution. 2020:1-26.
23. Bowser DM, Agarwal-Harding P, Sombrio AG, Shepard DS, Harker Roa A. Integrating Venezuelan migrants into the Colombian Health System during COVID-19. *Health Syst Reform.* 2022;8(1):2079448.
24. Perez-Brumer A, Hill D, Andrade-Romo Z, Solari K, Adams E, Logie C, et al. Vaccines for all? A rapid scoping review of COVID-19 vaccine access for Venezuelan migrants in Latin America. *J Migr Health.* 2021;4:100072.
25. Análisis de tendencias de los Homicidios en el Perú. Ministerio de Justicia y Derechos Humanos. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1616616/Homicidios%20en%20el%20Peru.pdf>
26. Roman-Lazarte V, Moncada-Mapelli E, Huarcaya-Victoria J. Evolución y diferencias en las tasas de suicidio en Perú por sexo y por departamentos, 2017-2019. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2021. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2021.03.005>
27. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Accidentes de Tránsito. Disponible en: https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib0979/parte02.pdf
28. Gjelsvik A, Zierler S, Blume J. Homicide risk across race and class: A small-area analysis in Massachusetts and Rhode Island. *J Urban Health Bull N Y Acad Med.* 2004;81(4):702-718.
29. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;590(7844):140-145.
30. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1-11.

Rheumatoid Forefoot Reconstruction Following Minimally Invasive Surgery and Hoffmann-Clayton Procedure with Administration of Plasma Rich in Growth Factors - A 3-Year Follow-Up: A Retrospective Study

Reconstrucción del antepié reumatoide después de una cirugía mínimamente invasiva y un procedimiento de Hoffmann-Clayton con administración de plasma rico en factores de crecimiento - Seguimiento de 3 años:
Estudio retrospectivo

Abdul Basith Shahul Hameed¹, Levon Gagikovich Makinyan², Kurban Ahmedovich Shindiev³, Rasul Aliev⁴, Vladislav Sergeevich Apresyan⁵, Abo Zaalán Wessam⁶

SUMMARY

From 80 % to 90 % of foot deformities in adults are due to rheumatoid arthritis. Despite various surgical approaches, early functional and cosmetic results have been the greatest concern among patients. Thus, optimal surgical choice in rheumatoid forefoot correction is of vital importance for better subjective and clinical results. Our work evaluates the results

of minimally invasive surgery (MIS) and resection arthroplasty per Hoffmann-Clayton along with the administration of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF) in rheumatoid-affected forefoot patients. This retrospective study included 28 patients (50 feet) aged around 45 ± 4.5 years. The examination was made for the following parameters: pain, insoles, ambulant, function of the foot, recurrence rate and revision surgery, and patient comfort. Though the function of the forefoot was quite challenging to

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.12>

ORCID: 0000-0001-9948-2596¹

ORCID: 0000-0002-8813-143X²

ORCID: 0000-0003-3922-3052⁶

¹MS (Ortho), Ph.D. fellow in the Department of Traumatology and Orthopedic in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198.

²Ph.D., Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198; Head of Orthopedic Department

Recibido: 5 de julio 2022
Aceptado: 3 de agosto 2022

No. 2 in City Clinical Hospital No. 13, Moscow; Member of AOTRAUMA.

E-mail for contact: Maxim V. Trushin, mtrushin@mail.ru

³MS (Ortho), Ph.D. fellow in the Department of Traumatology and Orthopedics in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198.

⁴Ph.D., Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198.

⁵Vladislav Sergeevich Apresyan, MD, Resident in the Department of Traumatology and Orthopedics in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198.

⁶Abo Zaalán Wessam, MS (Ortho), Ph.D. fellow in the Department of Traumatology and Orthopedics in Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198.

assess, the ability to wear conventional shoes had been increased to 70 %. The patients could walk more distances with shoes rather than walking without shoes ($P < 0.01$). Seventeen reoperations were carried out on 12 patients. The recurrence rate had been too minimal which was common for hallux valgus cases. The results of 3 years follow-up of patient-reported questionnaires demonstrated that a large number of patients (more than 80 %) were significantly satisfied. Especially, PRGF favours the treatment by minimizing the rehabilitation period, post-operative edema, pain, and better cosmesis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, human forefoot, minimally invasive surgical procedures, platelet-rich plasma

RESUMEN

Del 80 % al 90 % de las deformidades de los pies en adultos se deben a la artritis reumatoide. A pesar de los diversos abordajes quirúrgicos, los resultados estéticos y funcionales tempranos han sido la mayor preocupación entre los pacientes. Por lo tanto, la elección quirúrgica óptima en la corrección del antepié reumatoide es de vital importancia para obtener mejores resultados subjetivos y clínicos. Nuestro trabajo evalúa los resultados de la cirugía mínimamente invasiva (CMI) y la artroplastía de resección según Hoffmann-Clayton junto con la administración de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) en pacientes reumatoides con afectación del antepié. Este estudio retrospectivo incluyó a 28 pacientes (50 pies) con una edad de $45 \pm 4,5$ años. Se realizaron exámenes de los siguientes parámetros: dolor, plantillas, deambulante, función del pie, tasa de recurrencia y cirugía de revisión, y comodidad del paciente. Aunque la función del antepié fue bastante difícil de evaluar, la capacidad para usar zapatos convencionales se incrementó al 70 %. Los pacientes podían caminar más distancias con zapatos que caminar sin zapatos ($P < 0,01$). Se realizaron diecisiete reintervenciones en 12 pacientes. La tasa de recurrencia fue mínima, lo que era común en los casos de hallux valgus. Los resultados de 3 años de seguimiento de los cuestionarios informados por los pacientes demostraron que un gran número de pacientes (más del 80 %) estaban significativamente satisfechos. Especialmente, PRGF favorece el tratamiento minimizando el período de rehabilitación, el edema posoperatorio, el dolor y una mejor estética.

Palabras clave: Artritis reumatoide, antepié humano, procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos, plasma rico en plaquetas.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a prolonged autoimmune disorder causing pain and swelling of joints. For years, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) (1,2) have been improved but the inflammatory process continues to cause severe destruction and substantial forefoot deformities such as deterioration of tendons, and loss of function (3), inflammation of metatarsal bursae. Patients of such kind require orthopedic shoes for daily wear. Failure of anti-rheumatism drugs (4) paves way for various surgical methods to rectify the deformity and minimize pain (5,6). According to Larsen's classification, in the early stages of deformities, minimally invasive surgery (MIS) is encouraged to preserve the bones and joints and better cosmesis. Whereas in severe cases, Hoffmann-Clayton arthroplasty on the lesser rays is the choice of surgery. During the procedure, arthrodesis of the hallux is often performed (7,8). Other methods include Tillmann arthroplasty, a well-interpreted surgery by Karl Tillmann (9). The surgery is carried out via plantar access for lesser metatarsal head resection and dorsomedial approach for the Hueter-Mayo procedure of the great toe. However, the purpose of all methods is to minimize pain, increase ambulant, especially with conventional shoes and keep up the forefoot function (10).

Wound healing - is a composite biological process including haemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling (10). Regeneration becomes more complex in the forefoot than in other soft tissue structures. Growth factors, a biologically active material play a vital role in managing cellular processes like chemotaxis, mitogenesis, cell differentiation, and metabolism. Platelets enhance growth factors distribution in the early phases of wound healing (11). In 1999, for the first time, Anitua proposed Plasma rich in growth factors (PRGF) technology (12). "PRGF" is associated with characteristics such as 100% autologous and biocompatibility formed with the help of a single process of centrifugation using calcium chloride and sodium citrate as activators and anticoagulants, respectively. PRGF includes moderated platelet concentration but no leukocytes to exclude the proinflammatory reactions of proteases and acid hydrolases in leukocytes (13,14).

Our work aims to evaluate 3 years of follow-up of RA patients with mild to severe forefoot deformities who underwent MIS and complete forefoot reconstruction per Hoffmann-Clayton with infiltration of PRGF, respectively.

MATERIALS AND METHODS

Our retrospective study included RA patients from City Clinical Hospital No. 13, Moscow, Russia before February 1, 2018. All patients were given informed consent.

Plasma Rich in Growth Factors (PRGF): Thirty-six mL of blood were collected from the veins of all patients. Collected blood was shifted to four vacutainer tubes, each containing blood anticoagulant of 5 mL in quantity. Followed by eight minutes of centrifugation at 460g allowing it to separate various blood phases according to the BTI standard. From each tube around 2 mL of rich plasma, fragments were drawn that were present directly on top of the buff coagulated plasma. This rich plasma was then shifted to a sterilized vacutainer tube followed by the addition of 10% calcium chloride (PRGF activator) in the ratio of 50 microliters per mL of PRGF to begin clotting and stimulate thrombocytes to deliver growth factors (Figure 1). Activated PRGF was allowed for four minutes at room temperature to form a consistent gelatinous layer and was used intraoperatively before the wound closure.



Figure 1. Preparation of PRGF and PRGF activator.

Surgical Procedure

Minimally Invasive Surgery (MIS) includes tenotomies of flexors and extensors, phalangeal osteotomies (Akin, Hohmann), and metatarsal (MT) osteotomies (Subcapital osteotomies of 2-3-4 MT, Wilson) (Figure 1(A)).



Figure 1(A). Clinical picture MIS (A) before surgery, (B) immediately after surgery

Hoffmann-Clayton Surgery: it is metatarsal (MT) head resection through transverse-plantar surgical access where the plantar approach is more common, which uses fish-mouth incision to excise hyperkeratotic skin and inflamed bursae. The plantar incision distally matches the MT head cascade. Whereas the proximal approach is done to remove the maximum amount of plantar calluses and also the hypertrophied soft tissues to increase the flap size. Hoffmann-Clayton recommends the removal of the proximal phalangeal base based on the requirements of alignment and adjustments. Once the resection is complete, alignment is secured with the temporary Kirschner wire fixation (Figure 1(B)) (15). The reconstructed MT heads are covered by a short extensor tendon and dorsal capsular flap. To carry out the manipulation in the first metatarsophalangeal (MTP) joint, a separate dorsomedial approach is used, followed by arthrodesis with one screw fixation, and in cases of flexion contractures temporary K-wire is added. During the procedure, the sesamoids are excised in almost all cases.



Figure 1(B). Pre- and postoperative anterior-posterior radiological picture of patient B.

Figure 1(b) (left picture) presents a radiograph before surgery illustrating a case of severe HV and MTP joint destruction of lesser toes. Figure 1(b) (right picture) presents a radiograph after Hoffmann-Clayton and arthrodesis of 1st MTPJ. In this case, the sesamoids are preserved, and the MT heads of lesser toes are resected according to the forefoot parabola.



Figure 2. Clinical picture (left picture) before surgery, (middle picture) immediately after surgery, (right picture) after 6 months.

To achieve better outcomes with strong correction and satisfactory mobility, the surgical resection is supposed to maintain 6-8 mm elastic distraction among the reconstructed MT heads and the proximal phalanges. This must be achieved without damaging the quality of correction and suture fixation.

Patients

Based on inclusion norms, 46 patients were eligible from the hospital database. Among them, details of 42 patients were recorded from a computer database, 4 patients from film records, and 8 patients dropped out of the study due to the absence of data. The remaining 38 patients were contacted based on the information presented in the administrative office. Among 38 patients, 3 patients had passed away. Patient-based surveys in the form of questionnaires were posted to the remaining 35 participants. Five did not show interest in participating in the study and 2 were untraceable as shifted from their registered address. Finally, 28 patients who collectively underwent 50 forefoot surgeries accepted the invitation and sent back the completed questionnaire.

Of a total of 28 patients, among them 24 were female and 4 were male. The mean age during the surgical intervention was 45 ± 4.5 years. From the database, 40 cases were bilateral surgery, 7 cases were only left foot and 3 cases were only right foot. The minimum follow-up duration after the surgery was 3 years, an average of 3 ± 0.5 years.

Table 1
Patient allocation

Patient allocation	First visit	Follow up visit
Hospital based (n = 46)		
√ Computer based (n= 42)	28	28
√ Film Archieve (n = 4)		
On DMARDs	28	28
CVD	14	14
Nephropathy	14	14

Questionnaire

The survey was a self-made questionnaire with specific outcome parameters.

- Pain: no pain, pain under strain and at rest.
- Insoles: Everyday use of conventional shoes with or without alterations.

- Ambulant: the distance covered by wearing shoes and without shoes from 0-100 meters.
- Foot function: a 2-legged tiptoe stand, a plantar 1-legged stand, and a 1-legged tiptoe stand for 5 seconds each.
- Recurrence: HV, hammertoes, and plantar callosities.
- Patient comfort: 4-point Likert scale.
- Revision surgery: Yes/No.

The self-made questionnaire was made in the interest of specific parameters to understand the difference in the patient’s daily life, social and emotional life before and after surgery, and most importantly to understand the outcomes of surgery with respect to specific foot functions. Scales such as SF-36-HAQ, and QOL-RA had limitations in achieving these parameters.

Statistical Analysis

With the help of the statistics package SPSS version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) statistical analysis was performed. Descriptive statistics values are indicated by the standard deviation (SD), frequencies, and percentages for nominal data. The Wilcoxon test helped in evaluating dissimilarities between the distance covered by wearing shoes and without shoes. The Kendall rank was utilized to evaluate the relation between pain, recurrence, and satisfaction. Based on accepted standards, statistical significance was accepted to a 2-tailed P value of 0.05.

RESULTS

Based on our study, at a mean follow-up of 3 years 9 patients (35%) had no pain or only mild pain. The walking ability of patients had been improved to more than 100 meters by wearing shoes ($p < 0.001$) after surgery (Figure 3). 56.7% of patients were able to wear conventional shoes (Figure 4). 12 patients underwent revision surgery due to recurrence of deformities in the great toe and lesser toes (Table 2).

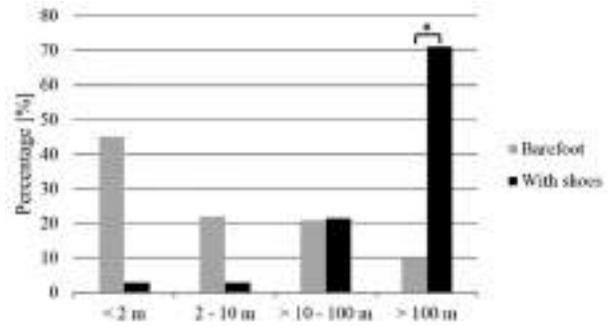


Figure 3. The graph illustrates the ability of patients to walk with or without shoes to a distance of up to and more than 100 meters (* $P < 0.001$).

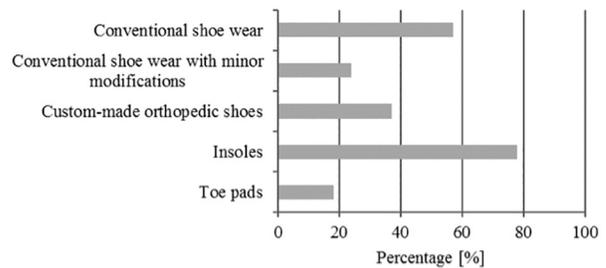


Figure 4. The graph describes the use of shoe wear and other orthoses. In total, values reach more than 100 %, because a few patients need different orthoses based on the condition of the foot-operated on.

Table 2

List of revision surgery in 12 patients (n=17 feet)

Great toe (D1)	Great toe (D1)	Lesser toes (D2-D5)	Lesser toes (D2-D5)
Re-Hueter-Mayo	3	< 4 toes	5
Arthrodesis	4	All 4 toes	5
Total (n)	7	Total (n)	10

The forefoot function of the patients is demonstrated as a percentage via the 2-legged tiptoe stand, the 1-legged stand, and the most advanced form, the 1-legged tiptoe stand (Figure 5). If patients were able to perform these stands, they were asked to specify whether it was possible to hold the position for 1 to 5 seconds or longer. Deformity relapses of the forefoot are demonstrated with bar graphs (Figure 6). No

significant differences are identified. However, the fewest deformity relapses were documented for hammertoes and plantar swelling. Most mild and severe deformity cases were seen for the hallux valgus (hallux valgus angle 20 to 40 degrees and more than 40 degrees, respectively).

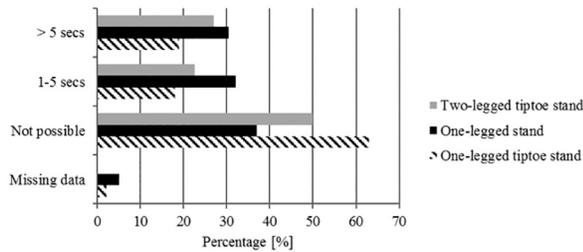


Figure 5. Demonstration of forefoot function in percentage. Patients were requested to notify whether they were able to do these stands, if so, could they hold it for 1 to 5 seconds or longer.

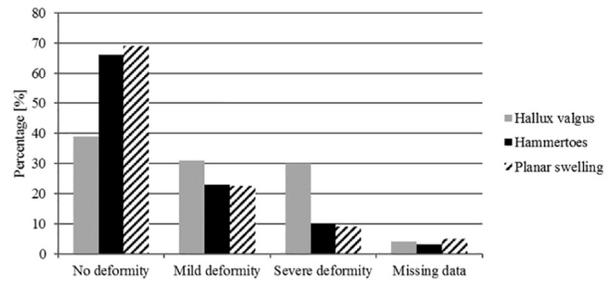


Figure 6. Demonstration of forefoot deformity relapses. Hammertoes and plantar swelling remain the fewest, whereas HV deformity relapse contributes to the highest.

According to clinical and radiological observations, infiltration of PRGF favors surgical treatment by minimizing the rehabilitation period, post-operative edema, pain, and better cosmesis. It has been reported that 24, 48 and 72 hours of PRGF relevantly enhances HGF proliferation and viability.

Table 3
Summary of 28 Patients' responses to the questionnaire (total 50 feet)

Category	Subcategory	No. of patients	%
Pain	No pain	9	35
	Under strain	11	40
	Rest pain	6	23
Orthoses	Conventional shoes	16	56.7
	Modified conventional shoes	7	25
	Custom-made orthopedic shoes	10	36.7
	Insoles	22	78.3
	Toe pads	5	18.3
Walking ability	Unable to walk unshod for >10 m	17	68
	Able to walk >100 m by wearing shoes (P<0.001)	20	70
Foot function (>5 sec)	2-legged tiptoe stand	7	26.7
	1-legged stand	8	30.5
	1-legged tiptoe stand	5	18.4
Recurrence	Hammertoes	3	10.3
	Plantar swelling	2	8.4
	HV- Mild to moderate	9	31.25
	HV – Severe	8	30.2
Satisfaction (Likert scale)	Very satisfied	7	25
	Satisfied	16	59
	Not satisfied	2	6
	Dissatisfied	3	10
Reoperation		12	43.3

DISCUSSION

Three years of follow-up of forefoot reconstructions according to Hoffmann-Clayton and minimally invasive surgery with the administration of plasma rich in growth factors is a much-needed study. Though joint preserving surgery with improved anti-rheumatism medications serves to be successful these days, the joint sacrificing surgery of II to V toes remains to be the gold standard method in cases of severely damaged forefoot in rheumatoid patients (16,17). Hoffmann-Clayton's technique commonly uses a plantar approach. The plantar access shows better results even after 20 years postoperatively. Revision surgery in these cases was mainly due to relapses for HV, hammertoes, and/or plantar callosities. Whereas only minor problems in the lesser toes like bone smoothing, and resections had to be re-evaluated just like Hoffmann-Clayton himself.

Based on observation, a slight osteotomy with soft tissue correction should be opted for early HV cases, whereas primary fusion of hallux should be chosen for severe cases where the HV angle is equal to or more than 40 degrees to avoid recurrence (15,18).

For the early stages of rheumatoid forefoot deformities, several modifications in techniques were developed to preserve the articular range of motion and to achieve better anatomic correction. Such alterations were well described by a French foot surgeon, Piclet-Legre´ including selective tenotomy of the flexor tendons (19). This selective tenotomy sustains the grasping function of the toes. In the year 2015, a paper published by Frey et al. (20) reported their results from a series of 57 feet presenting an isolated second toe PIPJ deformity without metatarsalgia or DIP deformity treated with a selective FDB tenotomy, plantar PIPJ release, and P1 osteotomy. In 42% of cases, extensor tenotomy was the choice. Subjective results demonstrated a total satisfaction rate of 89.5%, among them 98% for cosmetic results, and 81% for pain relief. Only 12% of toes were rigid, that is, stiffness in PIPJ with the absence of passive flexion. Eighty-six percent of the lesser rays had retained active plantar flexion compared to 74% of the lesser rays who were semi-rigid or

rigid before the surgery. A revision was reported only in 2 cases (3.5%) in which PIPJ fusion was carried out (20).

Coming to the point of wound healing and PRGF, normally an accumulation of platelets happens first and then the release of growth factors takes place. According to articles published, the final concentration of platelets of PRGF is an excellent concentration of platelets (21,22). Fibroblast generation was highly influenced by pH changes mainly due to the high concentration of platelets which was proposed by Liu et al. (23) that the diminished growth was dependent on pH.

The main surgical goal is to put the patients in conventional shoes. The follow-up shows that the need for customized orthopedic shoes after surgery was restricted to 36.7% of patients and this was made possible especially after resection arthroplasty, whereas, between 45% to 91% of patients needed special shoes (24).

Pain management is an important factor in any postoperative period. Improved postoperative pain management is also reported in several other techniques (18,25-29). Reports from our study state that the percentage of patients not experiencing pain was 35% whereas under strain was 40 % (Table 3). It could explain the reason behind the depreciation of walking distances without shoes in many patients resulting in prolonged pain relief than usual. It is noted that other groups with identical surgical manipulations have reported a better percentage of pain-free participants mainly because of better distribution of plantar pressure and reconstruction, but results of long-term follow-up are unavailable.

Re-establishing forefoot function is the most challenging factor in any forefoot arthroplasty. And this becomes no exemption in serious techniques like Hoffmann-Clayton. The one-legged stand was possible only by a few participants, whereas the one-legged tiptoe stand was even challenging for healthy or unoperated patients (Figure 5). One of the reasons identified by Hoffmann-Clayton (9) can be progressive stiffness in the joint. Other methods such as modified metatarsal shortening offset osteotomies can improve clinical scores but have some limitations, especially in the range of motion.

Limitations in the Study

Retrospective study: self-made questionnaire emphasized key issues of reconstruction surgery of the forefoot. As other established questionnaires like Foot and Ankle Disability Index or the Foot Function Index do not cover forefoot deformities, shoe wear, or the gripping or standing function of the toes.

Treatment regimens: Specific treatment regimens of rheumatoid patients were not gathered. This plays a vital role as antirheumatic medications are well developed and reduce the incidence of severity in forefoot disorders compared to 20 years ago.

Patient selection: There were difficulties in patient selection as it mainly depended on the number of patients who returned a questionnaire. A definitive dropout analysis could not be carried out. Various attempts to increase the number of participants did not work out due to dementia, aging, lack of interest, etc.

Clinical follow-up: deficit of clinical follow-up examinations was an issue. Nevertheless, the responses by most participants even after a long postoperative period provide relevant comprehension for surgeons opting for similar type of surgery in their practice.

CONCLUSION

3-year research illustrates compelling prolonged outcomes after the surgery. We could derive that pain experienced during rest was reduced in most patients (>70%) and above 60% of patients could use conventional shoes. Moreover, they had relevantly improved walking distances by wearing shoes than barefoot. Assessing forefoot function was difficult, especially in severe rheumatoid cases, but Hoffmann-Clayton manipulation continued to yield prolonged satisfying results, especially with the administration of PRGF for basic standing functions. PRGF strongly stimulates cell viability and growth. Overall, above 80% of patients were well pleased with the outcome. Thus, we could derive that minimally invasive surgery for mild RA cases and Hoffmann-Clayton for severe

RA cases especially with infiltration of PRGF gives better results. PRGF favours the treatment by minimizing the rehabilitation period, post-operative edema, pain, and better cosmesis.

All patients were given written informed consent. No animal experiments were done.

Author Contributions. All authors have contributed to manuscript writing and hold full responsibility for the content mentioned.

Conflicts of Interest. No conflicts were declared.

Disclosure of Funding. No funding was received for this work from any organizations.

REFERENCES

1. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons guideline for the perioperative management of antirheumatic medication in patients with rheumatic diseases undergoing elective total hip or total knee arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1538-1551.
2. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013;6:35-43.
3. Scott DL, Pugno K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):122-132.
4. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27(Suppl 1):S18-S24.
5. Clayton ML. Surgery of the forefoot in rheumatoid arthritis. *Clin Orthopaed.* 1960;16:136-140.
6. Hoffmann P. An operation for severe grades of contracted or clawed toes. *Am J Orthop Surg.* 1912;9:441-449.
7. Eckhoff D. Surgical treatment and rheumatic diseases. In: West SG, editor. *Rheumatology secrets.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2015.p.668-675.
8. Dietze A. Rheumatoid foot reconstruction. In: Saxena A, editor. *International advances in foot and ankle surgery.* London: Springer; 2012.p.343-354.
9. Tillmann K. Die chirurgische behandlung des rheumatischen sprunggelenkes und fußes. *Rheumatol. Eur.* 1999;28:64-67.

10. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: An overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci.* 2004;9:283-289.
11. Garg AK. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update.* 2000;11(3):17-21.
12. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529-535.
13. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(1):37-41.
14. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials.* 2007;28(31):4551-4560.
15. Whitt KJ, Rincker SA, Hyer CF. Sustainability of forefoot reconstruction for the rheumatoid foot. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(3):583-585.
16. Niggemeyer O, Moosig F, Rüter WZ. Operative eingriffe an fuß und sprunggelenk. *Rheumatol.* 2011;70:26-33.
17. Hassan K, Rashid MA, Panikkar V, Walters SJ, Henry AP. Forefoot reconstruction: Effectiveness of Stainsby operation in treating dislocated lesser toes. *Foot.* 2007;17(3):136-142.
18. Bass EJ, Shariff R, Sirikonda SP. Rheumatoid forefoot reconstruction: Outcome of 1st metatarsophalangeal joint fusion and the Stainsby procedure in the lesser toes. *Foot.* 2014;24(2):56-61.
19. Piclet-Legre´ B. Traitement chirurgical percutane´ des de´formations des orteils late´raux. In: *Chirurgie mini-invasive et percutane´e du pied (specialites medical).* Paris: Educa Books; 2009.p.157-167.
20. Frey S, Hélix-Giordanino M, Piclet-Legré B. Percutaneous correction of second toe proximal deformity: Proximal interphalangeal release, flexor digitorum brevis tenotomy and proximal phalanx osteotomy. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(6):753-758.
21. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: Optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010;26(2):269-278.
22. Gassling VL, Açil Y, Springer IN, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in human cell culture. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(1):48-55.
23. Liu Y, Kalén A, Risto O, Wahlström O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate *in vitro* is pH dependent. *Wound Repair Regen.* 2002;10(5):336-340.
24. Coughlin MJ. Rheumatoid forefoot reconstruction. A long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(3):322-341.
25. Kadambande S, Debnath U, Khurana A, Hemmady M, Hariharan K. Rheumatoid forefoot reconstruction: 1st metatarsophalangeal fusion and excision arthroplasty of lesser metatarsal heads. *Acta Orthop Belg.* 2007;73(1):88-95.
26. Briggs PJ, Stainsby GD. Metatarsal head preservation in forefoot arthroplasty and the correction of severe claw toe deformity. *Foot Ankle Surg.* 2001;7(2):93-101.
27. Dodd L, Atinga M, Foote J, Palmer S. Outcomes after the Stainsby procedure in the lesser toes: An alternative procedure for the correction of rigid claw toe deformity. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50(5):522-524.
28. Ochi K, Sakuma Y, Ishida O, Yano K, Yoshida S, Koyama T, et al. Modified metacarpal shortening osteotomy of the midcarpal bone for preserving metacarpophalangeal joints in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):313-314.
29. Queally JM, Zgraj OS, Walsh JC, Butt AJ, D'Souza LG. Use of the modified Stainsby procedure in correcting severe claw toe deformity in the rheumatoid foot: A retrospective review. *Foot.* 2009;19(2):110-113.

Incidencia y papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 ingresados a un hospital de latinoamérica, seguimiento de julio 2020 enero 2021

Incidence and role of nosocomial coinfections in patients with COVID-19 admitted to a hospital in latin america, July 2020 follow-up January 2021

Luis Andrés Dulcey Sarmiento¹, Héctor Alonso Moreno Parra², Juan Sebastián Theran Leon³,
Valentina Cabrera Peña⁴, Raimondo Caltagirone⁵, Rafael Guillermo Paraless Strauch⁶

RESUMEN

Introducción: El papel de las coinfecciones en pacientes con COVID-19 ha sido desestimado, desconociéndose el papel de ellas en su pronóstico y desenlaces. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de 306 adultos infectados por SARS-CoV-2 mediante prueba antigénica o molecular. El objetivo principal fue evaluar el papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19, seguimiento de julio 2020 enero 2021. **Resultados:** Existió una mayor frecuencia del género Masculino 78% en relación con el Femenino 22%, las mortalidades acumuladas en presencia de infección nosocomial para los menores de 60 fueron 5 (14,7%),

entre 60 y 70 (28,57%) y aquellos mayores de 70 años 73 (59,8%) evidenciándose que en los mayores de 70 años dobla a aquellos entre 60 a 70 y triplicando a los menores de 60 años, mostrando todos los análisis significancia estadística, $p < 0,005$. **Discusión:** El presente estudio mostró una adecuada correlación entre la presencia de infección nosocomial y una mayor mortalidad en aquellos que las presentasen, especialmente los mayores de 70 años. **Conclusiones:** La coinfección en el momento del diagnóstico de COVID-19 es relativamente frecuente. La mortalidad implícita que tienen las infecciones nosocomiales en el paciente COVID-19 obligan a revisar protocolos de atención y realizar actividades de vigilancia epidemiológica y hospitalaria en estos pacientes, tales hallazgos podrían resultar esenciales para definir el papel de la terapia antimicrobiana empírica o las estrategias de administración al momento de existir sospecha de una coinfección siempre de manera individualizada y en base a los perfiles de cada institución de salud.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.17>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5587-503X>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>⁵
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>⁶

Palabras clave: Infecciones por coronavirus, neumonía, coinfección, mortalidad.

¹ Universidad de Los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista.
E-mail: luismedintcol@gmail.com

² Universidad de Los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista.

Recibido: 14 de julio 2022
Aceptado: 15 de septiembre 2022

³ Universidad de Santander. Residente de Medicina Familiar.

⁴ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.

⁵ Universidad de Los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista.

⁶ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.

SUMMARY

Introduction: *The role of coinfections in patients with COVID-19 has been dismissed, and their role in their prognosis and outcomes is unknown. Materials and Methods:* Retrospective study of 306 adults infected by SARS-CoV-2 by antigenic or molecular test. The main objective was to evaluate the role of nosocomial coinfections in patients with COVID-19, follow-up from July 2020 to January 2021. **Results:** There was a higher frequency of the male gender 78 % in relation to the female 22 %, the accumulated mortalities in the presence of infection nosocomial for those under 60 were 5 (14.7 %), between 60 and 70 (28.57 %) and those over 70 years old 73 (59.8 %), showing that in those over 70 years old it doubles those between 60 and 70 and triples those under 60 years of age, all analyzes showing statistical significance, $p < 0.005$. **Discussion:** The present study showed an adequate correlation between the presence of nosocomial infection and higher mortality in those who presented it, especially those older than 70 years. **Conclusions:** Coinfection at the time of diagnosis of COVID-19 is relatively frequent. The implicit mortality that nosocomial infections have in the COVID-19 patient makes it necessary to review care protocols and carry out epidemiological and hospital surveillance activities in these patients. Such findings could be essential to define the role of empirical antimicrobial therapy or prevention strategies. Administration at the time of suspicion of a co-infection, always in an individualized manner and based on the profiles of each health institution.

Keywords: *Coronavirus infections, pneumonia, coinfection, mortality.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) surgió por primera vez en China en diciembre de 2019 y provocó una pandemia mundial (1). Aproximadamente un 10 % a 20 % de los pacientes ingresados en un hospital requieren de cuidados intensivos, la mayoría de los cuales se someten a ventilación mecánica (VM) por neumonía complicada por hipoxemia grave (2).

Las coinfecciones bacterianas, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus*

aureus, y virales o fúngicas son complicaciones comunes descritas que surgen en otras pandemias causadas por virus de influenza (3).

La incidencia de la coinfección y/o sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes con COVID-19 está reflejada en el metaanálisis de Rawson y col. (4). En concordancia con otros ello los hombres con COVID-19 e infección bacteriana presentaron mayor gravedad y mortalidad. La menor susceptibilidad de las mujeres al virus SARS-CoV-2 podría deberse al papel del cromosoma X y las hormonas sexuales en la inmunidad innata y adaptativa. Ante estos datos, varios autores abogaron por implantar protocolos de tratamiento antibióticos basados en la evidencia científica, haciendo un uso racional de los mismos, sopesando el riesgo/beneficio en función de la gravedad y la comorbilidad del paciente y adaptando el tratamiento a la epidemiología y sensibilidad antibiótica de cada área de salud. Las tasas de bacteriemia y de shock sépticos recogidos en la literatura varían entre el 1 % al 36 %. La coinfección y sobreinfección bacteriana/fúngica en los pacientes COVID-19 es inferior a la de otras infecciones por virus respiratorios, pero incrementa significativamente la gravedad y mortalidad de estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 así como su asociación con mortalidad y peores desenlaces en una cohorte de pacientes entre julio de 2020 y enero de 2021.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de corte transversal en individuos con COVID-19 confirmado por laboratorio a través de pruebas moleculares o antigénicas, que se presentaron en una institución de salud entre julio de 2020 y enero de 2021.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años ingresados con COVID-19 a las 48 horas posteriores desde el ingreso. Se dividieron en 3 grupos de acuerdo con la edad, menores de 60 años, entre 60-70 años y aquellos mayores de 70 años. Las comorbilidades fueron establecidas

en base al índice de Charlson. Las infecciones nosocomiales se establecieron como neumonía no asociada a ventilación mecánica, infección del tracto urinario asociada a dispositivos de cateterización urinaria, infecciones de piel y partes blandas, neumonía asociada a la ventilación mecánica, infecciones relacionadas con accesos vasculares y bacteremias. Debía existir al menos 1 aislamiento microbiológico en cultivos para poder definir la presencia de estas.

En el caso de neumonía asociada o no a la ventilación mecánica se aplicaron los criterios clínicos y radiológicos donde se apreciarán cambios radiológicos y hallazgos clínicos sugestivos de la misma. En el caso de bacteremias se debía contar con al menos 2 hemocultivos positivos para aislamiento de este patógeno. En el caso de las infecciones asociadas a dispositivos urinarios los aislamientos con crecimiento de más de 10 000 colonias se consideraron positivos. En el caso de las infecciones de piel y partes blandas debía contarse con un cultivo de lesiones cutáneas que no existiesen previamente a la hospitalización. En el caso de las infecciones asociadas a accesos vasculares debía existir cultivo de punta de catéter, así como hemocultivos que correlacionasen con el mismo germen aislado en las 3 muestras. Se analizaron las variables sociodemográficas mediante un análisis descriptivo; así en las variables cualitativas se expresaron como frecuencias, porcentajes y gráficos de barras o circulares; mientras que en las variables cuantitativas se expresaron como media, mediana, moda, valor mínimo y máximo, desviación estándar, gráficos de histogramas.

En el análisis estadístico inferencial necesario para comparar la población de estudio dividida en condición final (alta – fallecido); se evaluó a las variables cualitativas a través de la prueba Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, y en caso de las variables cuantitativas se usó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, en las cuales un valor p menor de 0,05 nos indicaba una significancia estadística ($p < 0,05$).

Para determinar la significancia estadística se determinaron las áreas bajo la curva (AUC) y los intervalos de confianza (IC) superiores al 95 % para el papel de la infección nosocomial en relación con la duración de la estancia hospitalaria y mortalidad, se tomaron estas variables como

dicotómicas (presencia-ausencia de infección nosocomial) (alta - fallecido). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS (versión 25).

RESULTADOS

De los 306 pacientes el 45% requirieron soporte ventilatorio. La mayoría de las personas que recibieron soporte ventilatorio experimentaron mortalidad a 30 días de seguimiento, (96/137, 70%) en el caso de los pacientes que requirieron de soporte ventilatorio, concordando con los hallazgos de múltiples estudios al respecto en el ámbito de morbilidad (Figuras 1 y 2).

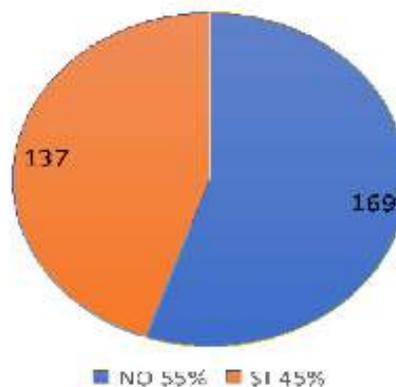


Figura 1. Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en el seguimiento a 30 días.



Figura 2. Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y mortalidad a 30 días de seguimiento.

Se realizó un reporte de las características demográficas e índice de Charlson en los pacientes, así como su PAFI (Fracción inspirada de oxígeno) en promedio. Se reportó el género, así como las edades del total de la muestra.

Cuadro 1

Características demográficas y índice de Charlson, así como PAFI de la población estudiada

Variable	Total
	306 (n)
Edad en años y medias	59 (31 – 87)
Género	Masculino 77,77 % - Femenino 22,22 %
Índice de comorbilidades de Charlson	
	Menos de 1 (n) 89, 29,08 %
	Entre 1 y 4 (n) 167 54,57 %
	Mas de 4 (n) 50, 16,33 %
PAFI al ingreso	101,7 mm Hg (65,4 – 187,3)
Promedio de estancia en días	34 (11-59)

Se realizó un registro del tipo de infección nosocomial y la frecuencia de estas (Cuadro 2).

Se reportaron los aislamientos microbiológicos en base a los tipos de gérmenes reportados en los cultivos (Cuadro 3).

Los reportes de gérmenes productores de Carbapenemasas estuvieron alrededor del 27 %, particularmente en infecciones de tipo neumonía asociada a la ventilación mecánica. No se reportaron especies de *Candida* resistentes a azoles. El 97 % de las coinfecciones ocurrieron en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) con aislamiento respiratorio. Se realizó un análisis de correlación entre los grupos etarios, presencia de infección nosocomial y estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en el estudio (Cuadro 4). Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ya que este permite obtener un coeficiente de asociación ente variables que no tienen una distribución normal entre variables ordinales.

A medida que se incrementaba la edad, la media de estancia hospitalaria aumenta significativamente mostrando una correlación estadísticamente significativa. Se realizó una correlación de asociación con el coeficiente de Spearman entre los grupos etarios, presencia de infección nosocomial y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio (Cuadro 5).

Cuadro 2

Tipo de infección nosocomial y frecuencia en números y porcentajes

Tipo de Infección nosocomial	Frecuencia en números n y porcentajes (%)
Neumonía no asociada a ventilación mecánica	n 15/306 (4,9)
Infección del tracto Urinario asociada a dispositivos de cateterización urinaria	n 67/306 (21,89)
Infecciones de piel y partes blandas	n 38/306 (12,41)
Neumonía asociada a la Ventilación mecánica	n 72/306 (23,5)
Infecciones relacionadas con accesos vasculares	n 27/306 (8,8)
Bacteremias	n 19/306 (%)

Cuadro 3

Aislamiento microbiológico en base al tipo de infección nosocomial reportada

Tipo de Infección nosocomial	Aislamiento Microbiológico
Neumonía no asociada a ventilación mecánica	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2/15 <i>Staphylococcus aureus</i> 3/15 <i>Haemophilus influenzae</i> 4/15 <i>Moraxella catarrhalis</i> 1/15 <i>Enterobacter aerogenes</i> 3/15 <i>Acinetobacter baumannii</i> 2/15
Infección del tracto urinario asociada a dispositivos de cateterización urinaria	<i>Candida albicans</i> 19/67 <i>Enterobacter aerogenes</i> 3/67 <i>Acinetobacter baumannii</i> 9/67 <i>Staphylococcus aureus</i> 4/67 <i>E. coli</i> 32/67
Infecciones de piel y partes blandas	<i>Staphylococcus aureus</i> 27/38 <i>Enterobacter aerogenes</i> 4/38 <i>Streptococcus pyogenes</i> 7/38
Neumonía asociada a la ventilación mecánica	<i>Pseudomona aeruginosa</i> 34/72 <i>Staphylococcus aureus</i> 3/72 <i>Moraxella catarrhalis</i> 2/72 <i>Enterobacter aerogenes</i> 20 /72 <i>Acinetobacter baumannii</i> 13/72
Infecciones relacionadas con accesos vasculares	<i>Staphylococcus aureus</i> 13 /27 <i>Enterobacter aerogenes</i> 2 /27 <i>Acinetobacter baumannii</i> 1/27 <i>Streptococcus pyogenes</i> 11/27
Bacteremias	<i>Staphylococcus aureus</i> 11/19 <i>Candida albicans</i> 2/19 <i>Enterobacter aerogenes</i> 4/19 <i>Acinetobacter baumannii</i> 2/19

Cuadro 4

Correlación entre los grupos etarios, presencia de infección nosocomial y estancia hospitalaria

Grupo etario en números n y porcentajes (%)	Coinfecciones Nosocomiales número n y porcentaje (%)	Estancia en días	Valor estadístico
Menores de 60 años (n) 148/306 (48)	34/219 (15,52)	19 (8-30)	p<0,005
Entre 60 y 70 años (n) 117/306 (38)	63/219 (28,76)	25 (13-35)	p<0,005
Mayores de 70 años (n) 41/306 (14)	122/219 (55,7)	36 (25-59)	p<0,005

Cuadro 5

Correlación entre los grupos etarios, presencia de infección nosocomial y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio

Grupo etario	Coinfecciones Nosocomiales	Mortalidad en número y porcentaje (%)	Valor estadístico
Menores de 60 años (n) 148/306 (48 %)	34/219 (15,52 %)	5 (14,7)	p<0,005
Entre 60 y 70 años (n) 117/306 (38 %)	63/219 (28,76 %)	18 (28,57)	p<0,005
Mayores de 70 años (n) 41/306 (14 %)	122/219 (55,7 %)	73 (59,8)	p<0,005

El grupo de mayor edad fue el que mostró mayor frecuencia de infecciones nosocomiales en comparación a los 2 grupos más jóvenes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se demuestra una mayor frecuencia de COVID-19 en el género masculino 78 % en relación con el femenino 22 %. Existió una gran carga de comorbilidades donde el 54,57 % tenían entre 1 y 4 de estas. La principal infección nosocomial fue la neumonía asociada a la ventilación mecánica n:72/306 (23,5 %), en segundo lugar, la infección urinaria asociada a dispositivos de cateterización urinaria n 67/306 (21,89 %), en tercer lugar, las infecciones de piel y partes blandas n 38/306 (12,41 %), cuarto y quinto lugar para las infecciones relacionadas con accesos vasculares y la neumonía no asociada a ventilación mecánica. Por ende, se observó que el 71,4 % de pacientes con COVID-19 presentó alguna infección nosocomial. Este porcentaje alarmante obliga a tomar acciones para reducir su aparición.

Otros estudios con agentes respiratorios en pacientes críticos han reportado tasas no tan altas (5). En nuestros estudios los gérmenes implicados incluyeron agentes bacterianos y micóticos, estos últimos principalmente en las infecciones del tracto urinario. Existió mucha variabilidad y realizando revisiones de

infecciones en otros grupos de pacientes no se encontró diferencias significativas entre el tipo de agente etiológico en comparación a los presentes en pacientes COVID-19. Desde la aparición de los primeros reportes del COVID-19 existen evidencias que ha servido como base para el desarrollo de protocolos en este contexto (6). Aparecen múltiples reportes donde las coinfecciones de tipo respiratorio son las más frecuentes (7).

La asociación entre las variables de grupo etario, infección nosocomial y estancia hospitalaria prolongada mostró significancia estadística siendo mayor en el grupo de aquellos mayores de 70 años casi doblando a los que tenían entre 60 a 70 años y siendo más del triple en comparación a aquellos menores de 60 años. En otros estudios se ha reportado como el distrés respiratorio presenta particularidades en el ámbito inmunológico que favorecen la colonización y posterior infestación resultando en coinfecciones (6).

También se apreció que la asociación entre las variables de grupo etario, infección nosocomial y mortalidad mostró significancia estadística siendo mayor en el grupo de aquellos mayores de 70 años casi doblando a los que tenían entre 60 a 70 años y siendo más del triple en comparación a aquellos menores de 60 años. Hallazgos similares han sido reportados en países del primer mundo (8-10).

Como se esperaba, las personas con mayor mortalidad eran mayores de aquellos de 70 años en comparación con los menores de 60

años, ($p < 0,005$), más frágiles y con mayores comorbilidades. Este es un problema ya reportado en otros estudios donde funge como daño colateral (11-14). Los pacientes ingresados por COVID-19 presentan varios factores, no excluyentes entre sí, que predisponen a la infección bacteriana y fúngica. Todo ello primero, debido a la acción del virus SARS-CoV-2: destrucción tisular, infección de los enterocitos y alteración la hemostasia intestinal. Segundo, por la elevada liberación de citocinas y desregulación del sistema inmune. Tercero, por las características del paciente y sus comorbilidades (EPOC, diabetes, insuficiencia renal crónica [IRC], inmunosupresión), dispositivos médicos invasivos, estancias prolongadas, etc. A todo ello destaca que la edad funge como un factor determinante de mortalidad a medida que se incrementaba el grupo etario.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y unicéntrico. Había una serie de variables registradas de forma inadecuada en las notas electrónicas. Faltan datos de observación clínica; sin embargo, estos datos faltantes se destacan claramente en nuestros resúmenes y no impiden el análisis.

Se justifica realizar estudios de validación prospectivos en este contexto ajustado a nuestra realidad nacional para extrapolar los resultados y de esa manera ampliar nuestro conocimiento de herramientas que permitan obtener los mejores resultados al respecto sobre el manejo de tan compleja patología. Se requieren más estudios para caracterizar el papel de las infecciones nosocomiales en los pacientes con diagnóstico de COVID-19 y como estas influyen en la mortalidad y pronóstico.

Conflictos de interés

Los autores no presentan conflicto de interés alguno con la realización de este estudio.

Financiación

Estudio realizado de forma autónoma por los investigadores.

REFERENCIAS

1. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acila M, Sztrymf B, Ricard JD, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care*. 2016;35:200-205.
2. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(11):1368-1376.
3. Burrell A, Huckson S, Pilcher DV. ICU admissions for sepsis or pneumonia in Australia and New Zealand in 2017. *N Engl J Med*. 2018;378:2138-2139.
4. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71:2459-2468.
5. Martin-Loeches S, Schultz MJ, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Solé-Violán J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza *Intensive Care Med*. 2017;43:48-58.
6. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/cid/
7. Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323:2085-2086.
8. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(10):1395-1399.
9. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):83-88.
10. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(1):84-88.
11. Cataldo MA, Tetaj N, Selleri M, Marchioni L, Capone A, Caraffa E, et al. INMICOV-19 Co-infection Group. Incidence of bacterial and fungal bloodstream infections in COVID-19 patients in intensive care: An alarming “collateral effect”. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;23:290-291.

12. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, Benelli B, Carteaux G, Decousser JW, et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care*. 2020;24(1):699.
13. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. COVID-BioB study group. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: Incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):451-457.
14. Bardi T, Pintado V, Gómez-Rojo M, Escudero-Sánchez R, Azzam López A, Diez-Remesal Y, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: Clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(3):495-502.

Nivel de conocimiento del médico “serums” sobre el dominio académico, diagnóstico y técnico para la prevención temprana del cáncer de cuello uterino

Level of knowledge of the physician “serums” on the academic domain, diagnostic and technical for the early prevention of cervical cancer

Jimmy Ibañez-Rodríguez^{1,a,b}, Jarvis Raraz-Vidal^{2,a,b,c}, Flor Torres-Salome^{3,a,d}, Omar Raraz-Vidal^{4a,b,e}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el dominio de las habilidades académicas, diagnósticas y técnicas sobre la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino en los médicos egresados que realizaron el SERUMS en la región de Huánuco, 2020. **Métodos:** El estudio es tipo observacional, analítico. Se encuestó a 100 médicos serumistas en Huánuco, 2020 que cumplieron los criterios de selección. Las variables de estudio fueron: edad, género, universidad donde estudio, habilidad académica, habilidad diagnóstica y habilidad técnica. El cuestionario fue validado, el alfa de Cronbach fue de 87 %. Se realizó análisis

descriptivo y analítico con la prueba estadístico U de Mann Whitney, con un $p < 0,05$ e intervalo de confianza al 95 %. **Resultados:** En el análisis descriptivo se encontró que los médicos tuvieron una edad promedio de 27,22 ($\pm 2,9$ años), hubo mayor porcentaje de médicos mujeres (55 %), en su mayoría los médicos provenían de una universidad nacional (57 %). El 42 % de los médicos obtuvo un dominio óptimo para las habilidades académicas y diagnóstico, el 31 % obtuvo un dominio regular y el 27 % logró un dominio básico. En cuanto al dominio de las habilidades técnicas, solo el 17 % médicos obtuvo un dominio excelente, el 41 % de los médicos obtuvieron un dominio regular y el 25 % obtuvieron dominio deficiente. Se encontró una diferencia significativa entre los puntajes del dominio de las habilidades técnicas según el tipo de universidad de procedencia ($p = 0,03$). **Conclusión:** Los médicos serumistas que trabajan en el área rural, tienen un buen conocimiento sobre la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, pero tienen poco dominio sobre las habilidades técnicas para la prevención y detección temprana de este cáncer.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.18>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-2907>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1511-5877>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3862-2924>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0538-1979>⁴

^aUniversidad Nacional Hermilio Valdizán, Huánuco, Perú.

^bMédico Cirujano, ^cPatología Clínica, ^dLic. Enfermería, ^eMedicina Interna.

Autor de correspondencia: Jarvis Raraz, E-mail: jarviervidal@hotmail.com

Recibido: 22 de agosto 2022

Aceptado: 20 de septiembre 2022

Palabras clave: Competencias profesionales, rendimiento académico, técnicas diagnósticas, tumores uterinos (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Objective: To determine the mastery of academic, diagnostic, and technical skills in the prevention and early detection of cervical cancer in the graduates of the SERUMS in the Huanuco region, in 2020. **Methods:** The study is observational and analytical.

We surveyed 100 physicians in Huanuco, 2020 who met the selection criteria. The study variables were age, gender, the university where they studied, academic ability, diagnostic ability, and technical ability. The questionnaire was validated, and Cronbach's alpha was 87 %. Descriptive and analytical analysis was performed with the Mann-Whitney U statistical test, with a p-value <0.05 and 95 % confidence interval.

Results: *The descriptive analysis found that physicians had an average age of 27.22 (± 2.9 years), there was a higher percentage of female doctors (55 %), and most doctors came from a national university (57 %). The 42 % of physicians obtained an optimal mastery of academic and diagnostic skills, 31 % obtained a regular mastery and 27 % achieved a basic mastery. In terms of mastery of technical skills, only 17 % of physicians obtained excellent mastery, 41 % of physicians obtained the regular mastery, and 25 % obtained poor mastery. A significant difference was found between the scores of the mastery of technical skills according to the type of university of origin ($p = 0.03$). **Conclusion:** *Serumist doctors working in rural areas, have good knowledge about the prevention and early detection of cervical cancer, but have little mastery over technical skills for the prevention and early detection of this cancer.**

Keywords: *Professional competencies, academic performance, diagnostic techniques, uterine tumors (Source: MESH BIREME).*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer entre las mujeres en todo el mundo, en el 2018 alcanzó 311 000 muertes (1) y su comportamiento epidemiológico es similar a una enfermedad venérea de baja infecciosidad. Aunque es prevenible, tiene la cuarta tasa de morbilidad más alta entre las mujeres jóvenes a nivel mundial y es responsable del 85 % de las muertes en los países menos desarrollados debido a sistemas de salud inadecuados (2). En el Perú ocupa el tercer lugar como primera causa de muerte por cáncer en mujeres jóvenes, con un gran impacto económico y social (3). Por lo que es importante la detección temprana y la prevención del cáncer cervicouterino con estrategias económicas, como el Papanicolaou y los programas de vacunación en adolescentes (4).

Asimismo los cambios de actitudes, mayor información del cáncer dirigido en población vulnerables, puede mejorar el control de la enfermedad (5,6). Una estrategia exitosa de tratamiento del cáncer de cuello uterino requiere profesionales capacitados en medidas preventivas en regiones donde es difícil el acceso a la salud (7-9). Sin embargo, no existe una capacitación adecuada sobre ello. En el Perú el Servicio Rural y Urbano Marginal de Salud – SERUMS, es un programa de servicio a la comunidad realizado por profesionales de ciencias de la salud titulados y colegiados, prioritariamente en las poblaciones más pobres y alejadas del Perú, de acuerdo con lo establecido en la Ley N° 23330. Este servicio está orientado a brindar atención de salud bajo un enfoque de salud pública preventivo - promocional, por el período de 12 meses en los establecimientos de salud. Culminado el SERUMS, y con la experiencia obtenida, los profesionales de la salud ejercerán lo aprendido en los establecimientos de salud del sector público, con la finalidad de mejorar la calidad de los servicios de salud en atención de las necesidades de las poblaciones más vulnerables. Sin embargo, la atención primaria sigue siendo un desafío y no se observa cambios (10). Incluso la pandemia del COVID-19 afectó en su prevención y seguimiento, enfocándose más en la prevención de COVID-19 (11), cobertura de vacunación del personal de salud (12) y dejando vulnerable los pacientes con cáncer (13) y otros (14,15). El médico de primer nivel de atención debe manejar muy bien la prevención primaria basado en las habilidades académicas, técnicas y diagnósticas adquiridas en su formación profesional o brindadas por el Ministerio de Salud antes del SERUMS, de maneja que se realice una detección temprana del cáncer (3,6,16). Existen estudios donde reportan un nivel de conocimiento de prevención y diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino en personal de salud , como también el médico que trabaja el primer nivel de atención (17-19).

Por lo que el propósito de este estudio es describir el nivel de conocimientos del médico serumistas de la ciudad de Huánuco en las áreas de competencias académicas, competencias diagnósticas y competencias técnicas sobre la prevención y diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino.

MÉTODOS

La presente investigación es tipo observacional, correlacional y transversal. Por ser una población pequeña (134 médicos), se consideró estudiar a todos los médicos que fueron considerados en el SERUMS del año 2020 y fase 1, en la ciudad de Huánuco, Perú.

Los criterios de selección considerados fueron:
 a) Criterio de selección (Médicos serumistas egresados el 2019 de diversas universidades).
 b) Criterios de exclusión (Médicos serumistas que se negaron a ser parte del estudio, Médicos que no quisieron dar su consentimiento para ser parte del estudio y con respuestas incompletas en cuestionario).

Se utilizó la encuesta como técnica para recolección de datos. El cuestionario constó de 45 preguntas, que fueron divididas en dos dominios. El primer dominio evaluado fue: competencias académicas y diagnósticas, que contiene 31 preguntas y respuesta tipo dicotómica. El segundo dominio constó de 14 preguntas con evaluación de las competencias técnicas, evaluación de competencias y clínicas, experiencia clínica para la detección de cáncer de cuello uterino (CCU) y comunicación con pacientes. El cuestionario fue validado por 5 expertos que evaluaron de forma independiente cada ítem según criterios de calidad, objetividad, actualización, organización, adecuación, internacionalidad, consistencia, coherencia, método y pertinencia. En instrumento obtuvo una puntuación media de expertos de 91,8 %, que se considera óptimo para medición de las variables de estudio.

Se hicieron modificaciones al instrumento para asegurar la validez de constructo. Luego se realizó un estudio piloto para evaluar la consistencia interna. También se estimó el KR-20 y Alfa de Cronbach, ambos resultados arrojaron un coeficiente $>80\%$, indicando que son óptimos y confiables los cuestionarios utilizados.

La recolección de datos se realizó de manera virtual por la pandemia del COVID-19. En primer lugar, se estableció comunicación con los médicos de SERUMS a través de redes sociales y telefónicamente, se les facilitó la información necesaria y para participar en el estudio debían aceptar y completar un consentimiento informado.

Se utilizó una aplicación llamada “Google Forms”, al que se le adaptó el cuestionario con 45 preguntas y un ítem para dar consentimiento informado. Posteriormente, recibieron un enlace de Google Forms, de mensajes de texto, WhatsApp y Facebook, hasta completar el tamaño muestral. También se adjuntó un tutorial en PDF para indicar la forma como debe llenar, en caso de alguna duda se brindó un número de celular del investigador principal para más información.

El estudio respetó la integridad establecida por la Declaración de Helsinki-Río, asimismo la confidencialidad de los datos y de forma anónima.

Análisis estadístico

Se utilizó el software Microsoft Excel para crear una base de almacenamiento de las respuestas de los encuestados. Posteriormente los datos fueron transferidos al paquete estadístico SPSS versión 25 para codificación y posterior análisis estadístico. Se realizó el análisis descriptivo de acuerdo con el objetivo y tipo de variable. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos. En el análisis estadístico se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney que es una prueba no paramétrica alternativa a la prueba t de muestras independientes, con un valor significativo ($p < 0,05$) con un IC 95 %.

RESULTADOS

Se realizó una encuesta a 100/134 médicos del SERUMS en el departamento de Huánuco y la distribución de edad promedio fue de 27,22 con una desviación estándar de $\pm 2,9$ años. El 57 % de los médicos se graduaron de universidades nacionales y las mujeres serumistas representaron en mayor porcentaje (55 %) (Cuadro 1).

En cuanto a los resultados del cuestionario utilizado para conocer las competencias académicas y el diagnóstico de prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, el 100 % de las preguntas correctas del médico fueron sobre síntomas del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, el 98 % de médicos serumistas no respondieron de forma correcta las preguntas sobre lesiones cervicales precancerosas (Figura 1).

Cuadro 1
Género y Universidad de egreso de los médicos
SERUMS 2020-II - Huánuco

Variable	N	%
Sexo		
Masculino	45	45
Femenino	55	55
Tipo de universidad		
Nacional	57	57
Privada	43	43

Fuente: encuesta aplicada

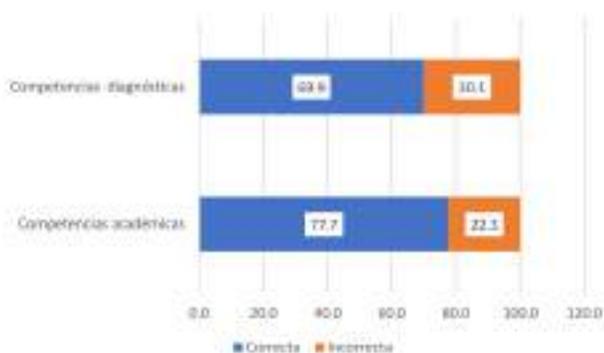


Figura 1. Respuesta al cuestionario en dominio académicos y diagnósticas. Fuente: encuesta aplicada.

Se encontró que solo el 42 % de los médicos SERUMS encuestados obtuvieron un puntaje óptimo para el área académica y diagnóstica, el 31 % obtuvo un puntaje regular. El grupo restante obtuvo un puntaje pobre o básico (27 %) (Figura 2).

Respecto al dominio técnicos de prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, menos del 50 % de los encuestados obtuvo un puntaje de regular y solo 17 % de médicos serumistas obtuvo un puntaje excelente (Figura 3).

La prueba U de Mann-Whitney indicó que, al comparar según el sexo, no se encontró diferencias significativas en los dominios: competencias

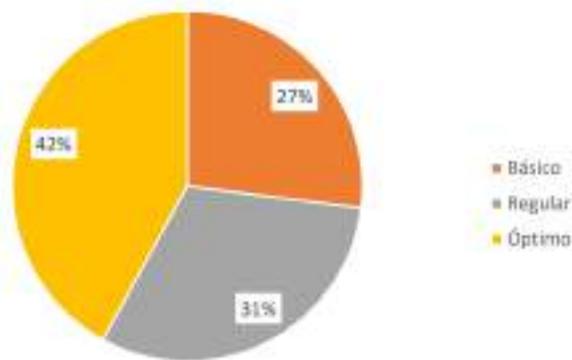


Figura 2. Nivel de conocimiento sobre las competencias académicas y diagnósticas sobre prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino.

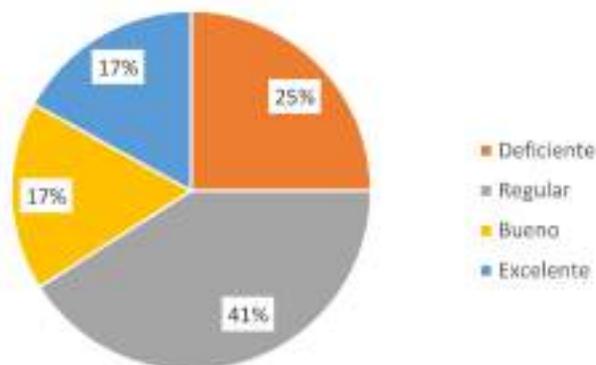


Figura 3. Nivel de conocimiento sobre los dominios técnicos sobre la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino.

académica-diagnóstica y competencias técnicas. Pero si agrupamos según tipo de universidad (Nacional/Privada) de procedencia, se observaron diferencias significativas en las competencias técnicas ($p=0,03$), pero no así en la competencia académica-diagnóstica. Desde la perspectiva de los tipos universitarios, las universidades privadas mostraron mayores puntajes en las competencias técnicas, entre buen y excelente representó el 44,2 % comparado a una Universidad Nacional (26 %) (Cuadro 2).

NIVEL DE CONOCIMIENTO DEL MÉDICO “SERUMS”

Cuadro 2

Análisis comparativo entre sexo, tipo de universidad y el dominio de las competencias académicas, diagnósticas y dominio de las competencias técnicas

VARIABLE	SEXO		VALOR P
	masculino	femenino	
Dominio de competencia académica y diagnóstica	N	N	
Básico	11	16	
Regular	18	13	0,59*
Óptimo	16	26	
Dominio de las competencias técnicas			
Deficiente	14	11	
Regular	19	22	
Bueno	5	12	0,15*
Excelente	7	10	
	TIPO DE UNIVERSIDAD		
	Nacional	Privada	
Dominio de competencia académica y diagnóstica	N	N	
Básico	15	12	
Regular	22	9	0,32*
Óptimo	20	22	
Dominio de las competencias técnicas			
Deficiente	18	7	
Regular	24	17	
Bueno	8	9	0,03*
Excelente	7	10	

Fuente: encuesta aplicada, *= Prueba U de Mann-Whitney

DISCUSIÓN

En 2018, más de 570 000 mujeres en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino, de las 311 365 mujeres que fallecieron a causa de esta enfermedad, el 90 % vivía en países de en vías de desarrollo (20,21). Por lo que es importante mejorar la política de atención primaria en salud, promover la vacunación contra VPH (22,23), además de mejorar las condiciones de trabajo para el personal de salud e incrementar puestos de trabajo para alcanzar los indicadores de prevención de cáncer de cuello uterino (24-26).

En el estudio, los médicos tuvieron un mayor porcentaje de respuestas correctas sobre síntomas del cáncer de cuello uterino, mientras que las preguntas menos correctas fueron sobre identificación de lesiones precancerosas,

esto es alarmante porque el enfoque está en la identificación de lesiones precancerosas o sospecha, de forma que se traslade a un hospital donde puedan confirmar o descartar la enfermedad, lo que lleva a un diagnóstico oportuno y tratamiento temprano, previniendo desenlaces fatales (21,27). Otros estudios concuerdan con nuestros resultados y describen que el conocimiento sobre signos y síntomas y factores de riesgo de cáncer de cuello uterino, fue adecuado entre los profesionales de la salud (28-30). Sin embargo, otros estudios encontraron que el personal de salud tenían escaso conocimiento del cáncer de cuello uterino como enfermedad (31,32) y la formación de los profesionales sanitarios que trabajan en el sector salud para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino no son suficientes (33). Estas diferencias pueden deberse a las políticas de

salud, presupuesto destinado las capacitaciones y motivación por seguir aprendiendo por parte del personal de salud.

La formación académica y capacitación de forma sostenible a los profesionales de la salud es un factor clave a considerar en la prevención de cáncer (34,35). El presente trabajo encontró que las habilidades académicas y diagnósticas son óptimas en la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, esto puede deberse que este cáncer es una de las principales causas de muertes en el Perú, existe difusión por medios de comunicación las medidas preventiva para el cáncer de cuello uterino, así mismo con frecuencia se pueden observar a los pacientes en los centros de salud, pero en estados avanzados del cáncer (20,36,37). Nuestro resultado coincide con otros estudios, donde los médicos presentan un nivel adecuado de conocimiento sobre cáncer de cuello uterino, pero un pobre conocimiento sobre las medidas preventivas (28,38,39). Sin embargo otro estudio encontró que los profesionales de la salud tenían un nivel regular sobre la prevención de cáncer de cuello uterino (29,31). Estas diferencias pueden deberse por las cifras de prevalencia del cáncer cuello uterino, que es mayor en países en desarrollo, comparado con los otros países, donde otros canceres son más prevalentes son cáncer de mama, colorrectal y pulmonar (40). Además, la política salud preventiva mejor implementada y cuentan con una tecnología de vanguardia.

En este estudio la mayoría de los médicos demostraron en las habilidades técnicas un nivel de conocimiento regular sobre la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino. Esto puede deberse que el enfoque educativo es más teórico o que práctico, que fue obligatorio clases en línea por la pandemia del COVID-19 (41), sumado al poco interés por el profesional de salud para mejorar en el área práctica para la prevención y diagnóstico del cáncer de cuello uterino por diversas casusas (42,43). Irónicamente, a diferencia de la mayoría de los otros tipos de cáncer, el cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante la detección mediante la identificación y el tratamiento de las lesiones precancerosas y existen varios métodos de detección, tanto tecnologías tradicionales como nuevas, están disponibles para detectar precánceres y cánceres de cuello uterino en las

mujeres (44). Otros estudios, encontraron en su mayoría evaluaciones bajas a moderadas por parte de los profesionales de la salud en las técnicas de prevención y diagnóstico sobre el cáncer de cuello uterino (45,46) y asimismo tenían una baja práctica de las técnicas para la detección del cáncer de cuello uterino (29), como la utilización de las pruebas de Papanicolaou (31). Incluso cuando los profesionales de la salud tenían un nivel óptimo de conocimiento sobre el cáncer de cuello uterino, tuvieron una baja aceptación hacia la práctica del tamizaje (28). Esto puede deberse a la falta de empatía por el personal de salud hacia el paciente, falta el entrenamiento necesario para realizar tamizaje, falta de personal o deficiencias en los materiales necesarios para el tamizaje (47). Ahora las pruebas que detectan la presencia de VPH de alto riesgo brindan la oportunidad de identificar casi todos los pre-cánceres de cuello uterino, que luego pueden tratarse fácilmente. Un descarte de VPH significa que es muy poco probable que las mujeres desarrollen cáncer de cuello uterino en los próximos 10 años (48).

Una gran limitante del estudio fue la recolección de datos y que un porcentaje de médicos no respondieron la encuesta, ya que el estudio se realizó durante la pandemia del COVID-19. Otra limitante fue que son muy pocos estudios enfocados al tema.

CONCLUSIONES

Los médicos serumistas que trabajan en el área rural, tienen un buen conocimiento sobre la prevención y detección temprana del cáncer de cuello uterino, pero tienen poco dominio sobre las habilidades técnicas para la prevención y detección temprana de este cáncer.

Contribución de autoría

- Concepción de la idea del manuscrito: Jimmy Ibañez-Rodriguez.
- Realizaron los análisis del estudio: Jimmy Ibañez-Rodriguez, Jarvis Raraz-Vidal, Omar Raraz-Vidal y Flor Torres-Salome.

- Escribieron el primer borrador del artículo: Jimmy Ibañez-Rodríguez, Jarvis Raraz-Vidal, Omar Raraz-Vidal y Flor Torres-Salome.
- Realizó la edición crítica del artículo: Jimmy Ibañez-Rodríguez, Jarvis Raraz-Vidal, Omar Raraz-Vidal y Flor Torres-Salome.
- Los autores aceptaron el contenido final de este y aprobaron esta versión para publicación: Jimmy Ibañez-Rodríguez, Jarvis Raraz-Vidal, Omar Raraz-Vidal y Flor Torres-Salome.

Conflicto de interés: ninguno.

Financiamiento: automático.

REFERENCIAS

1. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191-203.
2. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res*. 2020;32(6):720-728.
3. Bendezu-Quispe G, Soriano-Moreno AN, Urrunaga-Pastor D, Venegas-Rodríguez G, Benites-Zapata VA, Bendezu-Quispe G, et al. Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolaou en mujeres peruanas. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(1):17-24.
4. Flores MJR, Roncal REO, Mejía PJN, Alarico MJL. Utilidad de la citología e inspección visual con ácido acético en la detección de lesiones neoplásicas de cuello uterino Centro Médico Oncomujer 2013-2014. Lima, Perú. *Horiz Méd Lima*. 2017;17(4):15-18.
5. Ordóñez JDM, Cabezas YKC, Rivera KA, Arias MED, Burbano CMF, Erazo YMO. Actitudes frente a la prevención del cáncer de cuello uterino en mujeres de un centro de educación técnica. *Arch Med Col*. 2019;19(1):124-131.
6. Marañón Cardonne T, Mastrapa Cantillo K, Flores Barroso Y, Vaillant Lora L, Landazuri Llago S. Prevención y control del cáncer de cuello uterino. *Correo Científico Méd*. 2017;21(1):187-203.
7. Sánchez-Moreno F. La inequidad en salud afecta el desarrollo en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013;30(4):676-682.
8. Solidoro Santisteban A. Pobreza, inequidad y cáncer. *Acta Médica Perú*. 2010;27(3):204-206.
9. Raraz-Vidal J, Raraz-Vidal O, Damaso-Mata B, Cáceres-Collque E, Allpas-Gómez HL. Factores relacionados a la metaplasia intestinal en un hospital público en Huánuco. *Acta Médica Perú*. 2014;31(3):176-180.
10. Inga-Berrospi F, Arosquipa Rodríguez C. Avances en el desarrollo de los recursos humanos en salud en el Perú y su importancia en la calidad de atención. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2019;36(2):312-318.
11. Vidal JGR, Gómez HLA, Lupo MRA, Vidal YFR, Vidal OBR, Rengifo GG. Conocimiento de signos de alarmas y síntomas de la enfermedad de COVID-19 en la población de Lima, Perú. *Rev Cuba Investig Bioméd*. 2021;40(2).
12. Soto A, Charca-Rodríguez F de M, Pareja-Medina M, Fernandez-Navarro M, Altamirano-Cáceres K, Sierra Chávez E, et al. Evaluation of the humoral response induced by BBIBP-CorV vaccine by determining neutralizing antibodies in peruvian healthcare personnel. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2022;38:493-500.
13. Vela-Ruiz JM, Ramos W, Cruz-Vargas JADL. Desafíos en la atención de los pacientes con cáncer durante la pandemia COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(3):580-581.
14. Raraz-Vidal J, Allpas-Gomez H, Raraz-Vidal O. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* y *Staphylococcus saprophyticus* en la infección urinaria de un hospital público. *Bol Malaria Salud Ambient*. 2021;61(4):633-641.
15. Raraz-Vidal J, Raraz-Vidal O. Adherencia terapéutica y variables relacionadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital público. *Gac Méd Car*. 2022;130(2):215-226.
16. Santos-Ortiz C, Manrique J, Amorín E, Sarria G, Salazar M, Limache A, et al. Acelerando la innovación en el control del cáncer en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2016;33(3):535-539.
17. Martins PC de A, Motta IS da. O saber acadêmico sobre as competências do enfermeiro na prevenção do câncer do colo do útero. *Enferm Bras*. 2020;19(1):4-10.
18. Ordoñez Monroy AL, Alonso Trujillo J, Cruz Martínez LD. Competencias cognitivas y procedimentales en el tamizaje de cáncer cervicouterino. *Rev Cuid*. 2019;8(15):6-16.
19. Cruz K, Contreras L, Castro M, Reyes E, Díaz G, López J, et al. Conocimientos del tamizaje para cáncer, que poseen médicos de atención primaria. *Rev Médica Col Méd Cir Guatem*. 2017;156(2):93-95.
20. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249.

21. Alfaro K, Maza M, Cremer M, Masch R, Soler M. Removing global barriers to cervical cancer prevention and moving towards elimination. *Nat Rev Cancer*. 2021;21(10):607-608.
22. Munguia-Daza F, Huaranga-Santiago E. Aceptación de la vacuna contra el virus del papiloma humano en padres de familia de niñas de primaria. Huánuco, 2017. *Rev Perú Investig En Salud*. 2019;3(2):62-67.
23. Sanabria-Montañez C. Determinantes de la Demanda de Servicios de Prevención Secundaria del cáncer cervicouterino en Perú. *Rev Perú Investig En Salud*. 2021;5(4):297-303.
24. Huicho L, Canseco FD, Lema C, Miranda JJ, Lescano AG. Incentivos para atraer y retener personal de salud de zonas rurales del Perú: un estudio cualitativo. *Cad Saude Publica*. 2012;28(4):729-739.
25. Bendezu-Quispe G, Mari-Huarache LF, Taype-Rondan Á, Mejia CR, Inga-Berrosapi F, Bendezu-Quispe G, et al. Percepción de médicos que realizan el Servicio Rural y Urbano-Marginal de salud en Perú sobre el primer nivel de atención. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2020;37(4):636-644.
26. Sara DC, Carlos J. Lineamientos y estrategias para mejorar la calidad de la atención en los servicios de salud. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2019; 36:288-295.
27. Amengual J, Montaña J, Franch P, Ramos M, Amengual J, Montaña J, et al. Supervivencia por estadio del cáncer de cuello uterino en Mallorca y factores asociados recogidos por el Registro de Cáncer. *Gac Sanit*. 2020;34(6):589-594.
28. Chawla B, Taneja N, Awasthi AA, Kaur KN, Janardhanan R. Knowledge, attitude, and practice on screening toward cervical cancer among health professionals in India—A review. *Womens Health*. 2021;17:17455065211017066.
29. Dulla D, Daka D, Wakgari N. Knowledge about cervical cancer screening and its practice among female health care workers in southern Ethiopia: a cross-sectional study. *Int J Womens Health*. 2017;9:365-372.
30. Khanna D, Khargekar N, Budukh A. Knowledge, attitude, and practice about cervical cancer and its screening among community healthcare workers of Varanasi district, Uttar Pradesh, India. *J Fam Med Prim Care*. 2019;8(5):1715-1719.
31. Heena H, Durrani S, AlFayyad I, Riaz M, Tabasim R, Parvez G, et al. Knowledge, Attitudes, and Practices towards Cervical Cancer and Screening amongst Female Healthcare Professionals: A Cross-Sectional Study. *J Oncol*. 2019;2019:1-9.
32. Arillo-Santillán E, Lazcano-Ponce E, Peris M, Salazar-Martínez E, Salmerón-Castro J, Alonso-De Ruiz P. El conocimiento de profesionales de la salud sobre la prevención del cáncer cervical. *Alternativas de educación médica. Salud Pública México*. 2000;42:34-42.
33. Altunkurek ŞZ, Mohamed SH, Şahin E, Yilmaz S. Knowledge and attitudes of healthcare professionals working in a training and research hospital on early diagnosis of cervical cancer (a Somalia example): Cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):228.
34. Rivera Y, Moreno L, Briant K, Vélez H, Jiménez J, Torres J, et al. Developing Sustainable Cancer Education Programs: Training Public Health Students to Deliver Cancer 101 in Puerto Rico. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. 2018;33(1):128-133.
35. Koskan A, Friedman DB, Messias DKH, Brandt HM, Walsemann K. Sustainability of promotora initiatives: Program planners' perspectives. *J Public Health Manag Pract JPHMP*. 2013;19(5):E1-9.
36. Ruiz R, Serrano M, Ruiz EF, Mantilla R, Valdivieso N, Olivera M, et al. Características clínico-patológicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical: análisis retrospectivo del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2017;34(2):218-227.
37. Díaz NFA. Plan de comunicación para difundir la prevención del cáncer cervicouterino en niñas de primaria de institución educativa – José Leonardo Ortiz. *PAIAN*. 2021;12(1):43-52.
38. Sherman SM, Bartholomew K, Denison HJ, Patel H, Moss EL, Douwes J, et al. Knowledge, attitudes and awareness of the human papillomavirus among health professionals in New Zealand. *PloS One*. 2018;13(12):e0197648.
39. Yanikkerem E, Koker G. Knowledge, Attitudes, Practices and Barriers Towards HPV Vaccination among Nurses in Turkey: A Longitudinal Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7693-7702.
40. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021;157:308-347.
41. Mendoza-Arana PJ, Loli-Ponce RA, Salazar-Tello R. E-Learning en la educación continua de profesionales de la salud de establecimientos del tercer nivel de atención en Lima, Perú. *An Fac Med*. 2020;81(3):316-319.
42. Heredia Alarcón M, Andía Ticona M, Ocampo Guabloche H, Ramos-Castillo J, Rodríguez Caldas A, Tenorio C, et al. Deserción estudiantil en las carreras de ciencias de la salud en el Perú. *An Fac Med*. 2015;76:57-61.
43. Cala LMV, García JAN, Saldarriaga AMP, Sandoval JND, Chávez PAD, Badillo MCC, et al. Salud mental

NIVEL DE CONOCIMIENTO DEL MÉDICO “SERUMS”

- y deserción en una población universitaria con bajo rendimiento académico[1]. *Rev Virtual Univ Católica Norte*. 2020;(60):137-158.
44. Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol*. 2011;32(3):125-132.
45. Asgarlou Z, Tehrani S, Asghari E, Arzanlou M, Naghavi-Behzad M, Piri R, et al. Cervical Cancer Prevention Knowledge and Attitudes among Female University Students and Hospital Staff in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2016;17(11):4921-4927.
46. González ZM. Programa de detección del cáncer cervicouterino: Políticas públicas y experiencias de los actores que implementan el programa en el estado de Veracruz, México. *Salud Colect*. 2017;13:521-535.
47. Matassini Eyzaguirre SM, Luna V, Matassini Eyzaguirre SM, Luna V. Barreras para diagnóstico y tratamiento de cáncer de cuello uterino en un hospital público de Lima, Perú: un estudio cualitativo. *Acta Médica Peru*. 2020;37(4):463-470.
48. Gage JC, Schiffman M, Katki HA, Castle PE, Fetterman B, Wentzensen N, et al. Reassurance Against Future Risk of Precancer and Cancer Conferred by a Negative Human Papillomavirus Test. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(8):153.

Percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares

Perception of the effect of obesity on family relationships

Lina María Salcedo Ramírez¹, Ángela Rocío Acero González², Diana Marcela Díaz Quijano³

RESUMEN

Introducción: La obesidad es un estado patológico que se caracteriza por una acumulación anormal de grasas perjudicial para la salud. Los cambios de hábitos alimentarios y actividad física son determinantes. **Objetivo general:** Conocer la percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares. **Específicos:** Conocer el significado personal de vivir con obesidad y describir las relaciones familiares desde la teoría de sistemas. **Métodos:** Investigación cualitativa, enfoque fenomenológico. Se realizaron entrevistas semiestructuradas a participantes posterior análisis con las categorías a priori ya asignadas desde la teoría, y categorías emergentes de los datos obtenidos, organizadas en redes según frecuencias de códigos. **Resultados:** Participaron 7 personas entre hombre y mujeres, que cumplieron con criterios de inclusión, las categorías resultantes fueron: comunicación, afecto, significado de vivir con obesidad y dinámica familiar, donde se evidencia el mensaje de obesidad y su frecuencia, el afecto se hace presente en el apoyo que recibe de su familia, y en la confianza al no

tener sensación de rechazo, el significado de vivir con obesidad desde la percepción de la salud, las actitudes, y su entorno social, la dinámica familiar es explorada desde las rutinas, motivaciones y limitaciones externas. **Conclusiones:** Es transcendental el papel de la familia para los participantes del estudio, les brinda apoyo y confianza para relacionarse con su entorno, y con los retos de su condición de obesidad. Las relaciones familiares determinan y modifican aspectos relacionados con la vivencia y tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Obesidad, familia, percepción, relaciones familiares.

SUMMARY

Introduction: Obesity is a pathological state that is characterized by an abnormal accumulation of fat that can be detrimental to health, changes in eating habits and physical activity are decisive for this pathology. **General Objective:** Recognize the perception of obesity's effects on family relationships. **Specific**

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.3>

ORCID: 0000-0002-9385-2346¹
ORCID: 0000-0002-2307-8033²
ORCID: 0000-0001-8804-0274³

¹ M.D. Msc. Epidemiología. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Campus Puente del Común, Edificio H.
E-mail: lsalcedor@sura.com.co

Recibido: 1 de junio 2022
Aceptado: 7 de julio 2022

² M.D., MSc., PhD. Profesora Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Campus Puente del Común, Edificio H.

³ M.D., MSc., PhD. Jefe Departamento de Epidemiología, Especialista en Epidemiología, Magíster en Epidemiología Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. Km 7 Autopista Norte de Bogotá, Campus Puente del Común, Edificio H.

E-mail: diana.diaz1@unisabana.edu.co
Autor de correspondencia.

Objectives: *Recognize the personal meaning of living with obesity and describe how the family relationships, according to the systems theory. Method: Qualitative research phenomenological approach. First, semi-structured interviews. The analysis began with a priori categories already assigned from the theory and with emerging categories from the data obtained, that were organized in networks, according to code frequencies. Results: 7 individual between men and women who met the inclusion criteria, after the analysis, the resulting categories were communication, affection, the meaning of living with obesity, and family dynamics. Furthermore, these categories are decisive for the perception of family relationships. The affection is present in the familiar support, and in the confidence by not having a feeling of rejection, the meaning of living with obesity is described from the perception of health, attitudes, and social environment. Likewise, the family dynamics are explored from the routines, motivations, and external limitations. Conclusions: The family role is transcendental for the participants of the study since it gives them support and confidence to interact with their environment and face the challenges of their obesity condition. Family relationships determine and modify aspects related to the experience and the obesity treatment.*

Keywords: *Obesity, family, perception, family relationships.*

INTRODUCCIÓN

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública importante en todo el mundo, se asocia con una disminución en la esperanza de vida entre 5 y 10 años (1). En 2019, más de 1 900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos, el 39 % de las personas adultas tenían sobrepeso, y el 13 % eran obesas (2). Se ha registrado un aumento en la prevalencia en algunos países de América Latina: Chile 7,8 %, Argentina 7,2 %, Costa Rica 6,2 %, Uruguay 6 % y México 5,6 (3).

Desde la perspectiva ambiental, los factores socioeconómicos y familiares tales como las condiciones de bienestar económico, de pobreza y el estilo de vida poco saludable, juegan un papel vital en el origen de la obesidad (4). En este sentido, el bienestar económico puede favorecer la compra y consumo excesivo de alimentos entre los integrantes de la familia y, por el contrario, en el caso de la pobreza, podría condicionar la dieta (por su bajo costo) a poca variedad, calidad

y con altos contenidos de azúcares simples, grasas y carbohidratos (4). En cuanto al área socio-familiar, se ha planteado que la obesidad es un producto del estilo de vida de los padres o de los miembros significativos de la familia y puede ser transmitida de generación en generación, influenciando así a los niños (5). Asimismo se han detectado otras características que pudieran estar relacionadas con la obesidad infantil, tales como: 1) madres de niños obesos con una participación pasiva en la toma de decisiones de la vida familiar, aspecto que limita sus acciones en pro de la salud nutricional de sus hijos; 2) madres con una jornada laboral prolongada, ausentes del hogar y con niños escolares obesos que permanecen solos dentro de la casa y consumiendo alimentos sin control; 3) familias con poca organización para la compra de alimentos, favoreciendo una ingesta sin noción de alimentación equilibrada; 4) niños obesos con más de un cuidador, para quienes su sistema de alimentación y crianza fueron inconsistentes y 5) el sedentarismo, aspecto que favorece el aumento del peso corporal debido al escaso gasto de calorías (6,7). Adicionalmente, algunos estudios muestran la importancia de las relaciones familiares en la obesidad, demostrando como influyen fundamentalmente en su etiología y mantenimiento (8). Considerando lo anterior se plantea como objetivo conocer la percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares, estudiando su dinámica, comunicación, actividades, actitudes y afecto; asimismo aportar al estudio integral de este diagnóstico, para enriquecer la visión médica y terapéutica de este. Esta investigación se realiza con base teórica en la teoría de Sistemas Familiares el cual aporta conocimiento desde la integralidad de la familia, con los sistemas de sus miembros, su entorno y sus relaciones entre sí; por lo cual brinda una amplia posibilidad de entendimiento de la dinámica familiar.

MÉTODOS

Se realizó una investigación cualitativa, con diseño fenomenológico, durante el período comprendido entre agosto 2020 a octubre del año 2021 en Bogotá, Colombia. Los participantes se eligieron de la población general colombiana, hombres y mujeres, mayores de edad, que

cumplieron con los criterios de inclusión del estudio los cuales fueron establecidos: tener entre 24-75 años, haber firmado el consentimiento informado, con un índice de masa corporal (IMC) mayor 30 en categoría de obesidad según Organización Mundial de la Salud (OMS) y pertenecer a una Entidad Promotora de Salud (EPS) colombiana, que tuvieran acceso a internet y tecnologías de la información. Los criterios de exclusión: problemas cognitivos, referidos por el participante o situación de vulnerabilidad emocional, evaluado antes de la entrevista. El muestreo inicial fue propositivo teniendo en cuenta la experiencia del participante en el fenómeno a estudio, paralelamente se realizó muestreo teórico en el cual cada análisis realizado guio la selección de los siguientes participantes buscando realizar una comparación constante de la información hasta obtener la saturación. No se contó con acceso a historias clínicas, la información del índice de masa corporal y tiempo de evolución de la patología fue dada por información del propio participante, este proceso fue previamente aprobado por el comité de ética institucional de la Universidad de la Sabana.

La información se recolectó por entrevistas semiestructuradas realizadas a los participantes de forma virtual, cumpliendo criterios de rigor dados por credibilidad, auditabilidad y transferibilidad en una población de características similares.

Los aspectos éticos que se tuvieron en cuenta fueron Declaración de Helsinki, Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 artículo 11 del Ministerio de Salud Colombiano según la cual esta investigación es de riesgo mínimo, y fue avalada por Comité de Ética de la Universidad

de la Sabana, Colombia. La investigación fue realizada utilizando medios digitales, por lo cual también se tomaron los acuerdos establecidos por la Red de Comités y Comisiones Nacionales de Bioética de América Latina y el Caribe de la UNESCO (9).

RESULTADOS

Los siguientes resultados fueron analizados desde las categorías *a priori* y son entendidas desde la teoría de sistemas familiares (FST) la cual visualiza a la familia como un complejo sistema de interacción, proporcionando un marco para entender y explorar los procesos y funciones familiares, esta teoría afirma que una familia es un “sistema social abierto, continuo, de búsqueda de objetivos, y autorregulación” con cuatro supuestos básicos: 1. los elementos de un sistema están interconectados, 2. el sistema se entiende mejor cuando se ve como un todo, 3. el comportamiento del sistema interactúa en un bucle de retroalimentación con el medio ambiente y 4. los sistemas no son realidad, sino modelos heurísticos para la comprensión (10). En el Cuadro 1, se describen las categorías *a priori* y su contexto entendido desde la teoría de sistemas familiares.

Desde la categoría de la comunicación se definieron elementos determinantes de la familia, es la única que no tiene subcategorías y el significado de esta podría resumirse en “todos me dicen que estoy gorda”.

Cuadro 1
Descripción de participantes y contextos

Participante	Sexo	Edad	IMC	Estado civil	Con quién vive	Tiempo de diagnóstico
CARP	F	72 años	34,6	Viuda	Hija y nietas	Hace 30 años
SKSAL	F	68 años	34,7	Casada	Esposo e hijo	Hace 30 años
MGN	F	65 años	33,3	Casada	Esposo	Hace 20 años
MOC	F	39 años	33,3	Casada	Esposo	Hace 10 años
YETI	F	65 años	34,4	Casada	Esposo e hijo	Hace 28 años
JJC	M	40 años	30,0	Casado	Esposo e hijo	Hace 3 años
EDU	M	50 años	36,5	Separado	Padres	Hace 2 años

Fuente: elaboración propia

Cuadro 2
Categorías y subcategorías finales

Categorías	Subcategorías
Comunicación	Todos me dicen que estoy gorda.
Afecto	Soporte familiar. Sensación de no rechazo.
Significado de vivir con obesidad	Frustración. Ser social. Percepción de la salud. Actitudes.
Dinámica familiar	Rutinas. Motivación. Limitaciones externas.

Fuente: elaboración propia.

Todos me dicen que estoy gorda: Durante el estudio los participantes refirieron la presencia de un mensaje de obesidad, llamándose opinión, sugerencia, o veredicto de parte de los miembros de la familia. Se presentaba en diversos momentos y por personas diferentes, se tornaba como un tema constante en las conversaciones, así el tópico central fuera otro, donde el participante lo tomaba como una crítica amable y no se sentía juzgado ni insultado.

Uno de los participantes refiere:

“Dentro de mi familia si a veces gente primos, primas que molestan por lo que estoy gorda, hasta mi hijo”, recibíendolo de una forma amable y constructiva:” pues de todas maneras sí me lo han dicho, pero me lo han dicho en buena forma, pero no peleando, yo también tengo primas y tías así, tiene que hacer dieta tiene que cuidarse mire que de pronto se enferma. Pero nunca peleando, me lo han dicho de buena forma”. YETI

Desde la categoría del afecto se encontraron componentes importantes que describen las emociones y sentimientos expresados por los participantes, refiriéndose al apoyo que recibe desde su familia a sentirse amado, respetado, y de no rechazo de parte de ellos por la condición de obesidad. En esta se presentaron dos subcategorías:

Soporte familiar: Se evidencia la importancia de una red social, donde se pueda expresar

libremente sus opiniones y sentimientos, y estos sean respetados y tenidos en cuenta, sin importar el diagnóstico de obesidad, se describe como la confianza de expresar sentimientos a su familia y está relacionada con la sensación de unión familiar, la sensación de apoyo al intentar cambiar hábitos.

“Pero si están contentos en este momento de que ya haya tomado la determinación, pues también por las médicas, ¿no? Debe bajar de peso y ellos están muy contentos de hecho ellos me han apoyado mucho con el tema de nadar, ellos me están apoyando mucho en este tema” MGN.

Sensación de no rechazo: Ningún participante admitió haber sentido rechazo de parte de su núcleo familia por su condición de obesidad, y describieron su molestia o su reacción si se genera ese escenario. Una de las participantes lo expresa de la siguiente manera:

“Para nada...no, no, no, no...para nada, no, no ellos en eso no interviene y yo...aparte de mi obesidad cuando estoy con ellos el tema nunca se trata, ellos nunca me hacen sentir incomoda por el tema no” MGN.

Uno de los objetivos de este estudio era conocer la perspectiva y las experiencias de una persona obesa, entendido lo que significaba vivir con obesidad, lo cual fue una categoría emergente y de ahí se generan las siguientes subcategorías:

Frustración: Algunos participantes refieren que para ellos no es del todo entendible como llegaron a la condición de obesidad, o como se mantienen en esa condición, puesto que para ellos sus acciones no generaron llegar hasta ese punto y con los cambios que han realizado no han logrado sus objetivos.

Expresión de un participante: *“Fruta por ahí a las 11 am, a mi esposo le dan piña, papaya, pues la fruta que a él le apetezca, y si yo quiero pues también como, aunque muchas no, no, no mecateo entre le desayuno y el almuerzo y no me tomo nada (por eso es lo que yo no sé porque soy gorda)”.* MOC

Ser social: Durante este estudio se evidenció en algunas entrevistas la necesidad del ser humano de ser aceptado por la sociedad y sentirse parte de su ambiente externo, se demuestra desde diferentes narrativas que en todos los casos no

se logra esta aceptación, dando paso a burlas sociales y estigmas presentes en la interacción del individuo en condición de obesidad con su sociedad.

Una narración de uno de los participantes:” *Si hay gente que molesta o que se burlan, o que hacen bromas sobre la gordura, hay gente que no respeta*”. YETI

Percepción de la salud: En esta subcategoría se permite evidenciar la afectación de salud que tienen los participantes, visto desde la percepción de su cuerpo, de su movimiento, desde el dolor físico, de la pérdida de independencia para realizar tareas cotidianas; también se logra evidenciar la relevancia de los tratamientos médicos, de la información nutricional que reciben los pacientes, y lo adherentes que estos son a dichos tratamientos.

Un participante refiere que iniciara algún tipo de actividad física para disminuir el dolor físico que le limita la movilidad:

Uno de los participantes narra: *“Hoy es viernes, tuve que viajar entonces no tuve la oportunidad [de hacer actividad física] y ya estoy en ese trance y pues la idea sí es como mejorar. Porque sí, últimamente si me he sentido como que me duelen los huesos, las manitas, como que me siento pesada para moverme, entonces eso ya me está preocupando “*. MOC

Actitudes: Todos los participantes expresan algún tipo de actitud frente a las actividades y retos que se presentan como alternativas para contrarrestar la evolución de la enfermedad. Estas actitudes son concluyentes en cualquier tipo de tratamiento, existen esperanzadoras, dentro de estas se encuentran exclamaciones comprometidas con nuevos comienzos y cambios de hábitos; derrotistas las cuales narran una intención cancelada por el mismo participante y determinantes en las cuales pudimos evidenciar la actitud de no realizar actividad física porque no encuentra gusto en esa actividad sin importar lo necesario que es para su salud.

Se encontraron discursos derrotistas, donde cancelan la intención en el mismo relato:

“Pues que voy a hacer un esfuerzo de tratar de bajar de peso, ahorita cuando empiece el gimnasio voy a tratar de ser juiciosa, aunque no aseguro nada, porque pues por lo mismo

de mi trabajo, pues hoy por lo menos me fui para Tocancipá, como a las 8:30 am y no hubo necesidad de nada ni de mecatear, me tome un tinto y ya, y así será mañana que voy para Villeta entonces estaré ocupada. Por eso voy a hacer el propósito de bajar, no prometo mucho”. MOC

Desde la categoría de dinámica familiar se encontraron componentes que permiten describir la interacción de los miembros de la familia para conseguir algún cambio positivo, lograr incentivar cambios en sus rutinas diarias y hábitos, con el fin de aminorar los efectos de la obesidad. Se pudo evidenciar en las narraciones la importancia de los horarios y compañía a la hora de la alimentación, y también se encontraron las limitaciones externas al individuo para realizar actividad física. Esto se evidenció desde las subcategorías:

Rutinas: Algunos de los participantes de este estudio reconocieron la importancia de tener horarios de alimentación, la calidad de los alimentos, las porciones y la compañía del núcleo familiar al momento de la alimentación; mientras que para otros participantes no es una prioridad. También se evidenció que en la mayoría de los participantes los familiares apoyaron un cambio de alimentación, asumiendo la misma alimentación del miembro con condición de obesidad.

Una de las participantes refiere que al cambiar su dieta la de los miembros de la familia también cambio:

“Cocinaba casi igual, pero trate de bajarle a unas harinas y a cocinar lo mismo para todos, en lo que si no me gusta mucho es comer en la tarde, me siento mal”. YETI

Motivación: Se presenta en todos los participantes que reciben constantemente invitaciones de sus familiares a un cambio ya sea en actividad física o en alimentación, lo narran como guías y apoyo entre su familia para mejorar los hábitos ya adquiridos y así poder tener una buena evolución en su condición de obesidad.

Una de las participantes relata como su esposo la motiva a generar cambios en su actividad física:

“Pues, estamos, estamos pensando ahorita en que con tanta insistidera yo voy a inscribirme con mi esposo al gimnasio, él está en el gimnasio pues ahorita va a renovar el período entonces

vamos a ver si yo también me incluyo en eso y me motivo a hacer ejercicio con mi esposo”. MOC

Limitaciones: Esta subcategoría se encuentra relacionada con eventos estresores externos, que generaron limitaciones para realizar actividad física. Dentro de estos se hallaron cambios de roles en la familia, duelos, factores asociados a la pandemia de COVID-19 y los paros nacionales que se vivieron en Colombia durante el tiempo de las entrevistas.

Una de las participantes que enviudó hace pocos meses relata los cambios de su actividad por el fallecimiento de su esposo y la pandemia :

“no, antes tenía yo la costumbre cuando estaba mi esposo pues de salir a caminar, pero desde que empezó la pandemia, sí... es que no me dejan que yo salga...entonces por eso no...entonces a veces eso si me....uno se va emperezando”. CARP

DISCUSIÓN

En la categoría de la comunicación se encontró desde las narraciones de los participantes la alusión reiterativa de obesidad por parte de sus familiares, generando algunas veces incomodidad entre los participantes. Con respecto a este hallazgo se encuentra una investigación en la cual los participantes expresan experiencias similares, donde recibían constantemente frases de acoso de parte de la comunidad y de algunos de sus familiares por tener una condición de obesidad; los autores recalcan los constantes desafíos emocionales cuando estos mensajes provienen desde sus propios núcleos (11). En contraste, los participantes no expresaron juzgamientos desde sus familiares ni efectos negativos emocionales de parte de estos.

En la categoría afecto, se evidenció la importancia de la familia como red social, allí los participantes relataron que pueden expresar sus opiniones y sentimientos libremente dentro de su núcleo familiar, siendo estos validados y respetados sin importar su diagnóstico de obesidad. Ninguno de los participantes refiere sensación de rechazo por su condición, esto confirma los grandes y fuertes lazos que tienen estas familias, y la importancia que

tiene el acompañamiento familiar en cualquier proceso. Esta afirmación se apoya en evidencia que describe que el soporte familiar genera autoconfianza y permite cambios de hábitos positivos (12).

Al evaluar la perspectiva y las experiencias de una persona obesa, se encontró frustración por una constante lucha para alcanzar unos objetivos corporales; su ser social buscando aceptación y no crítica por los miembros de su entorno; se logró conocer la percepción de salud de los participantes la cual está relacionada con el peso y, por último, las actitudes que cada participante desarrolla frente a los retos del tratamiento. Estos hallazgos coinciden con una investigación en la cual los participantes presentaron autocríticas constantes como resultado de la frustración al no poder llevar a cabo los cambios de hábitos propuestos, y desde su identidad social se sentían diferentes a los demás debido a su obesidad (13).

Durante las narraciones se encontraron diferencias en la percepción de obesidad entre hombres y mujeres, evidenciando que en los hombres hay mayor preocupación sobre la afectación de salud y la limitación de movimientos, en contraste con las narraciones de las mujeres en las cuales el discurso se inclinó al componente estético; en la misma línea se encontró un estudio donde se describen las diferencias en las percepciones de las causas de obesidad entre hombres y mujeres con esta condición, para las mujeres se mencionan el embarazo y el periodo menopáusico, en oposición los hombres las atribuyeron a los hábitos alimenticios y costumbres culturales (14).

Desde la categoría de dinámica familiar se exploraron las experiencias de los participantes en sus rutinas familiares, motivaciones desde otros miembros de la familia para lograr algún cambio de hábito y limitaciones externas para realizar sus actividades físicas, entendiendo cómo se relaciona la obesidad del participante con su dinámica familiar. En un estudio basado en la teoría de los sistemas familiares (FST) que tiene por objetivo demostrar como la dinámica familiar puede influir en los comportamientos relacionados con el peso, se describen influencias en las rutinas, la imitación de hábitos, el acompañamiento a la hora de la alimentación, el reconocimiento de jerarquías y sus limitaciones (15).

CONCLUSIONES

La percepción de las relaciones familiares en los participantes con obesidad, según sus experiencias y narraciones, es de gran importancia y se puede describir desde las siguientes categorías: comunicación, afecto, significado de vivir con obesidad y dinámica familiar.

Es transcendental el papel de la familia para los participantes del estudio, les brinda apoyo y confianza para relacionarse con su entorno, y con los retos de su condición de obesidad así mismo se concluye que las relaciones familiares determinan y modifican aspectos relacionados con la vivencia y tratamiento de la obesidad.

Para los participantes el vivir con obesidad lleva implícita la percepción de su salud ligada con su peso y la frustración al no entender la evolución de su condición.

La teoría de sistemas familiares fue una herramienta útil para entender las relaciones y la dinámica familiar de las personas obesas; desde los hábitos, las rutinas, y las actividades del núcleo familiar a nivel individual y social.

Estudio cualitativo con enfoque fenomenológico, en población adulta que puede nutrir programas de obesidad en los centros de salud, aportando integralidad los tratamientos, requiriendo profesionales multidisciplinarios y que integren a la familia del paciente a tratar.

REFERENCIAS

1. Perea-Martínez A, López-Navarrete GE, Padrón-Martínez M, Lara-Campos AG, Santamaría-Arza C, et al. Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta Pediatr Mex.* 2014;35(4):316-337.
2. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: Stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):231-240.
3. Chávez-Velásquez M, Pedraza E, Montiel M. Prevalencia de obesidad: estudio sistemático de la evolución en 7 países de América Latina. *Rev Chilena Salud Pública.* 2019;23.1:72-78.
4. Cabriles G, José W. Aspectos socioeconómicos y familiares asociados en niños y adolescentes obesos. *Rev Cien Soc.* 2013;1:12.
5. Amigo H. Obesidad en el niño en América Latina: situación, criterios de diagnóstico y desafíos. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(Suppl 1):S163-S170.
6. Ortega M, Edali G. Alteraciones psicológicas asociadas a la obesidad infantil. *Rev Médica Herediana.* 2018;29(2):111-115.
7. Domínguez-Vásquez P, Olivares S, Santos JL. Influencia familiar sobre la conducta alimentaria y su relación con la obesidad infantil. *Arch Latinoam Nutr.* 2008;58.3:249-255.
8. Martínez-Villanueva J, González-Leal R, Argente J, Martos-Moreno GÁ. La obesidad parental se asocia con la gravedad de la obesidad infantil y de sus comorbilidades [Parental obesity is associated with the severity of childhood obesity and its comorbidities]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2019;90(4):224-231.
9. <https://plus.google.com/+UNESCO>. Ética en las investigaciones en tiempos de pandemia de COVID-19 [Internet]. UNESCO. 2020 [citado 11 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://es.unesco.org/news/etica-investigaciones-tiempos-pandemia-covid-19>
10. Skelton JA, Buehler C, Irby MB, Grzywacz JG. Where are family theories in family-based obesity treatment?: conceptualizing the study of families in pediatric weight management *Internat J Obesity.* 2012;36(7):891-900.
11. Roberts KJ, Polfuss ML, Marston EC, Davis RL. Experiences of weight stigma in adolescents with severe obesity and their families. *J Adv Nurs.* 2021;77(10):4184-4194.
12. Chamay Weber C, Camparini N, Lanza L, Narring F. Parents' integration in the treatment of adolescents with obesity: A qualitative study. *Fam Syst Health.* 2016;34(4):396-403.
13. Ueland V, Furnes B, Dysvik E, Rørtveit K. Living with obesity — existential experiences. *Internat J Qualitative Studies on Health and Well-being.* 2019;14(1):1651171.
14. Barragán R, Rubio L, Portolés O, Asensio EM, Ortega C, Sorlí JV, et al. Estudio de investigación cualitativa sobre las diferencias entre hombres y mujeres en la percepción de la obesidad, sus causas, abordaje y repercusiones para la salud. *Nutr Hosp.* 2018;35(5):1090.
15. López DA. De la familia sistémica a la familia global: Apuntes sobre la familia y sus dinámicas desde el enfoque sistémico y la sociología de la globalización. *Rev Lumen Gentium.* 2017;1(2):36-46.

Identificación de los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 de IL28B en el diagnóstico, control y determinación de tratamiento en pacientes venezolanos infectados con el virus de hepatitis C

Identification of IL28B rs12979860 and rs8099917 polymorphisms in the diagnosis, control, and determination of treatment in Venezuelan patients infected with hepatitis C virus

Christian Medina^{1a}, Félix Toro^{2a}, Idamelis Rodríguez^{3a}, Juan Bautista De Sanctis^{4ab}, Alexis García^{5a}

RESUMEN

El Virus de Hepatitis C (VHC) puede persistir en el 80 % de las personas infectadas, que conduce a desarrollar hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. Sin embargo, el 10 % de los infectados pueden erradicar espontáneamente el virus mediante la respuesta viral sostenida (RVS). Durante muchos años, el tratamiento contra el VHC estaba basado en la combinación de interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RIB), con una eficacia del 50 %. Varios estudios han encontrado que los polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) como rs12979860 (C>T) y rs8099917 (T>G) ubicados

cerca del gen de IL-28B, tienen asociación significativa con la erradicación espontánea y con la respuesta al tratamiento con IFN-PEG y RIB. Evaluamos la presencia de los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 en 26 pacientes infectados con el VHC del Hospital Universitario de Caracas, así como su relación con la respuesta al tratamiento con IFN-PEG/RIB, empleando la técnica de la amplificación de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida del análisis de los SNPs mediante el uso de enzimas de restricción (RFLP). Encontramos que 10 pacientes presentaron los genotipos heterocigotos para ambos polimorfismos rs12979860 y rs8099917 y 9 pacientes presentaron ambos genotipos homocigotos, genotipo C/C para el polimorfismo rs12979860 y genotipo T/T para el polimorfismo rs8099917. Entre los pacientes respondedores al tratamiento con IFN-PEG/RIB, el 100 % eran heterocigotos T/C para el polimorfismo

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.10>

ORCID: 0000-0003-2056-0075¹

ORCID: 000-002-7467-0925²

ORCID: 0000-0002-8044-3279³

ORCID: 0000-0002-5480-4608⁴

ORCID: 0000-0002-2354-0160⁵

^aInstituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

Recibido: 16 de agosto 2022

Aceptado: 31 de agosto 2022

^bInstitute of Molecular and Translational Medicine. Faculty of Medicine and Dentistry. Palacky University. Olomouc. The Czech Republic.

Correspondencia: Dr. Alexis García. Profesor Asistente. Instituto de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela.

E-mail: alexisgarcia27@gmail.com

rs12979860 y para el polimorfismo rs8099917 el 60 % heterocigotos G/T, 30 % homocigotos T/T y 10 % homocigotos G/G. La identificación de los polimorfismos homocigotos del gen IL28B pudiera predecir la respuesta al tratamiento en pacientes mestizos venezolanos infectados con VHC.

Palabras clave: *Hepatitis C, interferones, polimorfismo de nucleótido simple, ribavirina.*

SUMMARY

Hepatitis C Virus (HCV) can persist in 80 % of infected persons, leading to the development of chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocarcinoma. However, 10 % of those infected patients can spontaneously eradicate the virus through sustained viral response (SVR). For many years, HCV treatment was based on the combination of pegylated interferon (PEG-IFN) and ribavirin (RIB), with an efficacy of 50 %. Several studies have found that single nucleotide polymorphisms (SNPs) such as rs12979860 (C>T) and rs8099917 (T>G) located near the IL-28B gene have a significant association with spontaneous eradication and response to PEG-IFN and RIB treatment. We evaluated the presence of rs12979860 and rs8099917 polymorphisms in 26 HCV-infected patients from the University Hospital of Caracas, as well as their relationship with response to PEG-IFN/RIB treatment, using the technique of DNA. We amplified genomic by polymerase chain reaction (PCR) by SNPs analysis using restriction enzyme profiling (RFLP). We found that 10 patients had heterozygous genotypes for both rs12979860 and rs8099917 polymorphisms and 9 patients had both homozygous genotypes, C/C genotype for rs12979860 polymorphism and T/T genotype for rs8099917 polymorphism. Among the PEG-IFN/RIB responders, 100 % were T/C heterozygotes for the rs12979860 polymorphism, and for the rs8099917 polymorphism 60% were G/T heterozygotes, 30% were T/T homozygotes and 10 % were G/G homozygotes. The identification of homozygous polymorphisms of the IL28B gene may predict response to treatment in Venezuelan mestizo patients infected with HCV.

Keywords: *Hepatitis C, interferons, polymorphism single nucleotide, ribavirin.*

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020 estimó que a nivel mundial había 71 millones de personas infectadas

crónicamente con el Virus de Hepatitis C (VHC), un importante agente causal de cirrosis hepática (CH) y carcinoma hepatocelular (CHC) (1). El VHC puede persistir entre un 70-80 % de las personas infectadas, lo que conduce a desarrollar hepatitis crónica (HC). Los sujetos con HC tienen un riesgo 25 % mayor de desarrollar CH y CHC, después de 10-40 años de infección, esto debido a la continua necrosis e inflamación que se produce en el hígado (2,3).

En América Latina, se dispone de pocas estimaciones de la carga epidemiológica, ya sea global o por país; y no se ha evaluado el impacto potencial de los tratamientos actualmente disponibles en la carga epidemiológica del VHC (4). En Venezuela, la obtención de datos confiables ha sido muy difícil, a pesar del esfuerzo de diferentes grupos de trabajo, el subregistro es una de las mayores dificultades, por ello se desconoce con exactitud la verdadera magnitud e impacto de esta enfermedad. La prevalencia del Virus C de Hepatitis en nuestro país solo recoge información parcial de grupos como los datos de nuestros indígenas (5), que nos muestran variaciones importantes con respecto a algunas referencias de la literatura mundial.

Los estudios de asociación del genoma completo o GWAS (Genome-wide association study por sus siglas en inglés) han permitido establecer la asociación entre polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) (*Single Nucleotide Polymorphism* por sus siglas en inglés) y la presencia de factores genéticos que afectan la historia natural y respuesta al tratamiento de muchas enfermedades, incluyendo la infección por el VHC (6).

Durante muchos años el tratamiento contra la infección con VHC estaba basado en el uso de interferón-pegilado (IFN-PEG) combinado con ribavirina (RIB), con una eficacia que apenas sobrepasaba el 50 % (7). No obstante, actualmente se dispone de antivirales de acción directa (AAD), capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral es más de 80 % de los casos, siendo el tratamiento estándar (8). No obstante, existe un 10 % de pacientes que no responde o presentan resistencia a los AAD (8,9).

Los SNPs ubicados cerca del gen de IL-28B han sido asociados con la erradicación espontánea del VHC (10,11). También, se ha descrito la

importancia de estos SNPs con la respuesta al tratamiento con IFN-PEG /RIB. Venegas y col. (12), en un estudio realizado en pacientes que recibieron IFN-PEG /RIB, encontraron una presencia más elevada de los genotipos IL28B rs12979860 CC, rs12980275 AA y rs8099917 TT en aquellos sujetos con respuesta virológica sostenida en comparación con los que no respondieron (38 %, 44 % y 50 % frente a 2 %, 8,2 % y 8,2 %, respectivamente). Estas diferencias fueron altamente significativas en los tres casos ($P < 0,0001$) (12).

La identificación de los polimorfismos del gen IL28B, rs12979860 y rs8099917 constituye una herramienta útil para predecir respuesta terapéutica en pacientes con infección por el VHC, y particularmente en aquellos individuos que están infectados con el genotipo 1 del virus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la identificación de los diversos polimorfismos se seleccionaron muestras sanguíneas de 26 pacientes infectados con el VHC provenientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. Como criterio de inclusión se consideró positividad para la prueba serológica de VHC. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Inmunología "Dr. Nicolás E. Bianco C." de la Universidad Central de Venezuela.

Los pacientes se clasificaron en 2 grupos: 1) pacientes que no recibieron tratamiento y 2) pacientes que recibieron tratamiento antiviral y a los cuales se le evaluó la respuesta al tratamiento. Las muestras de sangre periférica fueron obtenidas a partir de venopunción y para la obtención del ADN genómico (ADNg) se empleó el estuche comercial de QIAamp DNA Mini Kit de la casa comercial QIAGEN. Posteriormente se realizó la reacción en cadena de polimerasa (PCR) a cada muestra para amplificar una región del gen del IL-28B. Se emplearon como cebadores las secuencias oligonucleotídicas, sentido 5'-AGG-GCC-CCT-AAC-CTC-TGC-ACA-GTC-T-3' y anti-sentido 5'-GCT-GAG-GGA-CCG-CTA-CGT-AAG-TCA-CC-3' para el polimorfismo rs12979860 y las secuencias sentido 5'-TTC-ACC-ATC-CTC-CTC-TCA-

TCC-CTC-AT-3' y anti-sentido 5'-TCC-TAA-ATT-GAC-GGG-CCA-TCT-GTT-TC-3' para el polimorfismo rs8099917.

Se evaluó la presencia de polimorfismos para IL-28B en las muestras amplificadas por PCR mediante la técnica de polimorfismo en la longitud de los fragmentos restricción (RFLPs por sus siglas en inglés) utilizando la enzima de restricción Bsh1236I (BstUI) para el polimorfismo rs12979860; C/T [184pb, 130pb, 105pb, 89pb y 25pb], CC [184pb, 105pb 89pb y 25pb], TT [184pb, 130pb y 89pb]; y la enzima Mae III para el polimorfismo rs8099917; G/T [186pb, 147pb, 110pb, 105pb y 39pb], TT [186pb, 110pb y 105pb], GG [147pb, 110pb, 105pb y 39pb]. Finalmente, los genotipos fueron identificados mediante electroforesis en geles de agarosa al 2 % y tinción con el colorante bromuro de etidio, como se puede ver en la Figura 1.

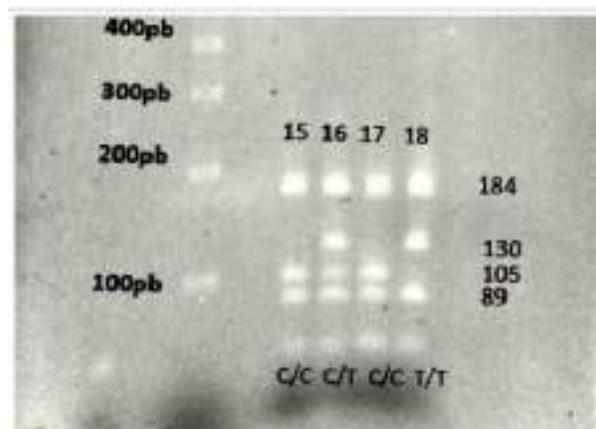


Figura 1. Imagen de un gel de electroforesis al 2% agarosa en el que se muestran los resultados en 4 muestras de pacientes para el polimorfismo rs12979860: Se muestra el marcador de peso molecular para ADN, escalera de 100 pares de bases (pb) y las muestras #15, #16, #17 y #18 de pacientes venezolanos infectados por VHC. Se observa la muestra #15 con tres bandas (184pb, 105pb y 89pb) correspondiente al alelo homocigoto C/C, la muestra #16 con cuatro bandas (184pb, 130pb 105pb y 89pb) correspondiente al alelo heterocigoto C/T; la muestra #17 con tres bandas (184pb, 105pb y 89pb) correspondiente al alelo homocigoto C/C y la muestra #18 con tres bandas visibles (184pb, 130pb y 89pb) correspondiente al alelo homocigoto T/T.

RESULTADOS

De los 26 pacientes estudiados, el 69 % (n: 18) fueron del sexo femenino y el 31 % (n: 8) fueron del sexo masculino. La mayoría de ellos (n:14) presentó el mismo riesgo biológico de transfusión sanguínea como posible vía de infección. Asimismo, en sólo 10 pacientes se pudo determinar el genotipo del VHC infectante, de los cuales 5 pacientes tenían el genotipo 1b, 3 el genotipo 1a, 1 tenía el genotipo 2a y 1 el genotipo 3a.

La mayor frecuencia encontrada para el polimorfismo rs12979860 fue el genotipo heterocigoto C/T en un 61,5 % y para el polimorfismo rs8099917 la mayoría, eran homocigotos T/T 57,7 %. Según la distribución de los haplotipos en los pacientes de nuestro estudio; 10 pacientes presentaron los genotipos heterocigotos para ambos polimorfismos rs12979860(T/C)yrs8099917(G/T)y9pacientes presentaron ambos genotipos homocigotos, genotipo C/C para el polimorfismo rs12979860 y genotipo T/T para el polimorfismo rs8099917, como se puede observar en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Distribución de los haplotipos en pacientes con infección por VHC

rs8099917	rs12979860			Total
	T/C	C/C	T/T	
G/T	10	0	0	10
T/T	5	9	1	15
G/G	1	0	0	1
Total	16	9	1	26

De acuerdo al tratamiento que recibieron los pacientes evaluados, el 54 % (n: 14) recibió tratamiento inicial con IFN-PEG /RIB; un 38 % de los pacientes (n: 10) no recibieron ningún tipo de tratamiento; un solo paciente recibió un AAD como tratamiento inicial y un paciente recibió triple terapia de IFN-PEG /RIB junto a un AAD. Los pacientes que recibieron IFN-PEG/RIB, el 71 % (n: 10) respondieron al tratamiento logrando

una RVS mientras que 29 % (n: 4) no tuvieron respuesta favorable al tratamiento.

Del total de los pacientes respondedores al tratamiento con IFN-PEG /RIB (n: 10); solo la mitad tenían carga viral pre y post tratamiento. El 100 % fueron heterocigotos para el polimorfismo rs12979860. Sin embargo, para el polimorfismo rs8099917, 60 % (n: 6) de los pacientes fueron heterocigotos para el genotipo G/T, 30 % (n: 3) tenían el genotipo homocigoto T/T y 10 % (n: 1) el genotipo homocigoto G/G; evidenciado en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Respondedores al tratamiento IFN/RI

rs8099917	rs12979860		
	T/C	C/C	T/T
G/T	6	0	0
T/T	3	0	0
G/G	1	0	0
Total	10	0	0

Según la distribución de los pacientes no respondedores al protocolo de tratamiento con IFN-PEG /RIB (n: 4), la mayoría de los pacientes que no respondieron (n: 3) tenían ambos genotipos homocigotos de alta probabilidad de RVS, es decir, el genotipo homocigoto C/C para el polimorfismo rs12979860 y el genotipo homocigoto T/T para el polimorfismo rs8099917, expuesto en el Cuadro 3. No obstante, 2 de estos pacientes tenían antecedentes médicos de enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide), y estaban recibiendo inmunosupresores junto al protocolo IFN-PEG /RIB; y 1 paciente estaba infectado con el genotipo 3a del VHC.

Cuadro 3

No respondedores al tratamiento IFN/RIB

rs8099917	rs12979860		
	T/C	C/C	T/T
G/T	0	0	0
T/T	1	3	0
G/G	0	0	0

Entre los 10 pacientes evaluados sin tratamiento antiviral, encontramos que para el polimorfismo rs12979860, 60 % presentó el genotipo homocigoto respondedor C/C, 30 % fueron heterocigotos C/T y 10 % tenía el genotipo homocigoto no respondedor T/T. Por su parte, para el polimorfismo rs8099917, 80 % de los pacientes presentaron los genotipos homocigotos respondedores T/T y el 20 % eran heterocigotos G/T.

DISCUSIÓN

El tratamiento de la hepatitis C ha evolucionado rápidamente a lo largo de los últimos años (13). Por mucho tiempo el tratamiento estándar estaba basado en el uso de interferón pegilado junto a ribavirina, a pesar de los efectos secundarios descritos del interferón y una tasa de RVS que apenas sobrepasa el 50 % de los pacientes con el genotipo 1 del VHC (14).

Las respuestas al tratamiento e historia natural de la enfermedad, están condicionadas por múltiples factores (15); entre ellos los factores poblacionales, que juegan un rol importante en Venezuela por el mestizaje poblacional, demostrado en un estudio del año 2011 que afirma que existe en el país una mezcla entre aborígenes mongoloide primitivos, europeos caucásicos y migrantes negroides de África Occidental, ocasionando una variedad tanto en el desarrollo de enfermedades, como de su respuesta al tratamiento (16).

Otro factor que condiciona la respuesta al tratamiento y evolución de las enfermedades, es el factor genético (17). Estudios realizados en China establecieron que el gen IL28B representa un factor predictivo importante en la respuesta a tratamientos basados con IFN en pacientes infectados con el VHC 1b (18). Öksüz y col., reportaron una relación estadísticamente significativa entre el gen IL28B y el receptor tipo Toll 2 (TLR2) en pacientes infectados con VHC con manifestaciones de fibrosis; concluyendo que juntos son biomarcadores predictivos de enfermedad severa en pacientes con VHC (19).

Por su parte, se han asociado variaciones genéticas del gen IL28B con progresión a daño hepático en infección por VHC (20), reportándose

que aquellos pacientes con el alelo CC del SNPs; rs12979860 presentan menor probabilidad de progresión a un estadio final de la enfermedad hepática con necesidad de trasplante hepático. También, se ha reportado que aquellos pacientes infectados con el genotipo 1, que no posean el alelo TT del SNPs rs8099917 del IL28B, tienen un riesgo mayor de padecer fibrosis hepática (21,22). Un metaanálisis realizado por Heidarian y col., reportó la asociación de los alelos CC del SNPs rs12979860 del gen IL28B en la erradicación espontánea de la infección por VHC y asimismo dicho polimorfismo está asociado a la respuesta efectiva de la terapia dual IFN-PEG/RIB (23). De igual forma, Ito y col. (24); demostraron que el alelo TT del SNPs rs8099917 del gen IL28B es un factor predictor de respuesta favorable al tratamiento de IFN-PEG/RIB en pacientes japoneses infectados crónicamente con VHC. Kurniawan y col., demostraron que aquellos pacientes coinfectados con VHC-VIH y que adicionalmente posean el alelo CC del IL28B junto a una mutación de la región NS5A del VHC respondían exitosamente al tratamiento con INF-PEG/RIB (25).

Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran resultados similares a los obtenidos por López y col. en el 2014 (26), donde reportaron que, en la población mestiza venezolana, para el gen IL28B, la mayor frecuencia del polimorfismo rs12979860 es el genotipo heterocigoto C/T (80 %), similar a lo encontrado en nuestro estudio (61,5 %). Para el SNPs rs8099917 no hay estudios en población venezolana por lo cual este es el primer reporte en población mestiza venezolana. Un estudio en población uruguaya, demostró una mayor distribución del homocigoto T/T (57,7 %) para el SNPs rs8099917 (27).

La respuesta a la terapia con IFN-PEG/RIB es parcialmente efectiva; por lo que, para mejorar la respuesta al tratamiento por la infección con el VHC, a partir del 2011 la FDA (*Food and Drug Administration*) en Estados Unidos, aprobó el uso del antiviral telaprevir, iniciándose la era de los antivirales de acción directa (AAD) (28). Posteriormente se comienzan a implementar los regímenes de triple terapia que se basaban en el uso de un AAD, IFN-PEG y ribavirina los cuales aumentaron la tasa de RVS al 75 % para el genotipo tipo 1 (29). Actualmente, tenemos

la posibilidad de una cura completa para el VHC con regímenes sin interferón. La terapia basada en AAD tiene un alto porcentaje de curación, alrededor del 90 %. Diferentes estudios han demostrado que 9 de cada 10 pacientes infectados con el VHC de genotipo 1b que no respondieron a la terapia dual convencional de IFN-PEG/RBV, lograron tener una RVS con los AAD, como daclatasvir (inhibidor de NS5A) y asunaprevir (inhibidor de proteasa NS3/4A) (29-33).

Los AAD pan-genotípicos siguen siendo costosos en muchos países de ingresos medios y bajos. Sin embargo, el acceso al tratamiento contra el VHC está mejorando debido a que los precios de estos medicamentos han disminuido drásticamente gracias a la introducción de versiones genéricas, pero su disponibilidad sigue siendo limitada en muchos países. Un ensayo de clínico reciente, en fase 2b, aleatorizado con faldaprevir (inhibidor de la proteasa NS3 / 4A) y deleobuvir (inhibidor de la polimerasa NS5B), demostró que pacientes que tenían el alelo CC del polimorfismo rs12979860 tenían tasas de RVS más elevadas en comparación a pacientes sin este alelo, sugiriendo que la inmunidad innata aún puede ser importante y el genotipo IL28B puede afectar la eficacia del tratamiento en ciertos regímenes sin IFN (33-36).

Incluso en pacientes con nula respuesta al IFN-PEG/RIB, se ha utilizado la terapia cuádruple: daclatasvir (inhibidor de la NS5A) y asunaprevir (inhibidor de la NS3/4A proteasa) + IFN-PEG/RIB, llegando a una RVS del 90 %. Estas terapias pueden descartar la relevancia del polimorfismo de IL28B en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay diversos estudios que han reportado como los polimorfismos de este gen, pueden afectar la cinética viral en regímenes sin IFN-PEG/RIB (15). En el último año se ha estudiado la influencia del gen IL28B en la resistencia de pacientes infectados con VHC al tratamiento con sofosbuvir/daclastavir. Además, Loucks y col. han asociado este gen con las fallas a respuesta al tratamiento con sofosbuvir (37).

Estimamos necesario la genotipificación de ambos SNP de IL28B en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC para definir el tipo de terapia antiviral más efectiva: IFN-PEG/RBV, triple terapia y o antivirales de última generación.

La respuesta a tratamiento está fuertemente asociada a los genotipos; en Venezuela. Se han realizado estudios de genotipo del VHC, como Fortes y col., que reportaron que el genotipo con más frecuencia circulando en el país es el 1b, similar a lo señalado en nuestro estudio (38). La identificación de los polimorfismos homocigotos del gen IL28B pudiera predecir la respuesta al tratamiento en pacientes mestizos venezolanos infectados con VHC.

Se considera la cuarta semana de tratamiento con IFN-PEG/RBV, como el momento clave para conocer el genotipo IL28B del paciente en virtud de que, en pacientes con genotipos favorables, los médicos pueden mantener el tratamiento dual sin necesidad de agregar AAD. La meta es definir la terapia más eficiente y menos costosa. La comprensión de estos polimorfismos es sumamente importante; ya que constituyen una estrategia de estudio no invasivo y relativamente económica para obtener información sobre las características genéticas del individuo y su relación con la enfermedad que lo afecta. En el caso particular de la infección por VHC este tipo de abordaje aporta un valor pronóstico en la evaluación de la progresión de la enfermedad hepática y en la respuesta al tratamiento antiviral.

Conflicto de Interés: Ninguno

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. [Internet] Hepatitis C. 2017 [actualizada 2021 Jul, citado 2018 Ene 10] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
2. Tang H, Grisé H. Cellular and Molecular Biology of HCV Infection and Hepatitis. *Clinical Sci.* 2009;117:49-65.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S58-S68.
4. Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, Donato BM, Jiménez-Méndez R, Castañeda-Hernández G, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. *Ann Hepatol.* 2012;11(5):623-635.
5. Betancourt C, Louis C, Machado I, Guzmán A, Dagher L, Delgado MG, et al. Guía Nacional de Tratamiento para Pacientes con Hepatitis C en Venezuela 2016. *Rev Gen* 2017;71(2):30-61.

6. El Proyecto de Genoma Humano. [Internet] Wikipedia, la enciclopedia libre. [citado 2018 Abr 11] Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Proyecto_Genoma_Humano
7. Palumbo E. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *Ther Adv Chronic Dis.* 2011;2(1):39-45.
8. Cárđaba-García ME, Abad-Lecha E, Calleja-Hernández MÁ. Effectiveness of direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus: Predictive factors of response to the treatment. *Libyan J Med.* 2021;16(1):1949797.
9. Cabezas J, Llerana S, Puente A, Fábrega E, Crespo J. Causa del fracaso del tratamiento de la hepatitis C en la era de la terapia antiviral directa. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):421-430.
10. Kurbanov F, Abdel-Hamid M, Latanich R, Astemborski J, Mohamed M, Mikhail NM, et al. Genetic polymorphism in IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus genotype 4 infection in an Egyptian cohort. *J Infect Dis.* 2011;204(9):1391-1394.
11. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461(7265):798-801.
12. Venegas M, Villanueva R, González K, Brahm J. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2011;17(31):3636-3639.
13. Almeida PH, Mاتيello CEL, Curvelo LA, Rocco RA, Felga G, Della Guardia B, et al. Update on the management and treatment of viral hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(23):3249-3261.
14. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):212-223.
15. Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(2):241-249.
16. Pilar Fortes M, Gill G, Paredes ME, Gamez LE, Palacios M, Blanca I, et al. Allele and haplotype frequencies at Human leukocyte antigen class I and II genes in Venezuela’s population. *Ann Biol Clin.* 2012;70(2):175-181.
17. Cavalcante LN, Lyra AC. Predictive factors associated with hepatitis C antiviral therapy response. *World J Hepatol.* 2015;(12):1617-1631.
18. Jing JS, Wang ZQ, Jiang YQ, Zhang XY, Jiang WM. Association of cytokine gene polymorphisms with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection in Chinese Han population. *Medicine.* 2020;99:38.
19. Öksüz Z, Üçbilek E, Sami Serin M, Yaraş S, Temel GO, Sezgin O. Possible relationship between IL28B rs12979860 and TLR2 -196 to -174 del/ins polymorphisms and the liver fibrosis stage in hepatitis C patients. *Arch Virology.* 2022;167:153-161.
20. Huang CI, Huang CF, Yeh M, Lin YH, Liang PC, Liu SV, et al. Role of IL-28B genetic variants in HCV-related liver disease severity in patients with different viral genotypes. *Medicine.* 2018;97:10.
21. Hayes CN, Imamura M, Aikata H, Chayama K. Genetics of IL28B and HCV—response to infection and treatment. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;9:406-417.
22. Matsuura K, Tanaka Y. Host genetic variations associated with disease progression in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 2018;48(2):127-133.
23. Heidarian H, Fazeli P, Ali-Hassanzadeh M, Bemani P, Kabelitz D, Kalantar K. Correlation between IL-28 polymorphism and spontaneous clearance in HCV patients: Systematic review and meta-analysis. *Arch Virol.* 2021;166:2469-2478.
24. Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, et al. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1853-1860.
25. Kurniawan J, Gani R, Djauzi S, Ibrahim F, Harimurti K, Nafrialdi, et al. The Role of Hepatitis C Virus NS5A Region Mutation and SNP IL-28B of Host to Support Successful Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment in Patients with HCV-HIV Coinfection: A Prospective Cohort Study. *Acta Med Indones.* 2019;51(2):128-136.
26. López D, Chalbaud A, del Pilar Fortes M, Vargas-Lovelle B, Machado I. Tendencia preliminar del polimorfismo rs12979860 IL28B en la población mestiza venezolana. *Rev Gen.* 2014;68(1):12-15.
27. Echeverría N, Chiodi D, López P, Sanchez Ciceron A, Angulo J, López-Lastra M, Silvera P, Canavesi A, et al. IL28B gene polymorphism rs12979860, but not rs8099917, contributes to the occurrence of chronic HCV infection in Uruguayan patients. *Virology.* 2018;15(1):40.
28. U.S Food & Drug Administration [Internet] Drug Approval Package 2011. [citado 2022 junio] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/201917Orig1s000Approv.pdf
29. Dhingra A, Kapoor S, Alqahtani SA. Recent advances in the treatment of hepatitis C. *Discov Med.* 2014;18(99):203-208.
30. Zeuli JD, Adie SK, Rizza SA, Temesgen Z. Asunaprevir plus daclatasvir for the treatment of

- chronic hepatitis C virus infection. *Drugs Today (Barc)*. 2015;51(11):629-643.
31. Akuta, N, Köklü S, Köksal I, Akarca US, Balkan A, Güner R, et al. Daclatasvir plus asunaprevir dual therapy for chronic HCV genotype 1b infection: Results of Turkish early access program. *Ann Hepatol*. 2017;16(1):71-76.
 32. De Clercq E. Current race in the development of DAAs (direct-acting antivirals) against HCV. *Biochem Pharmacol*. 2014;89(4):441-452.
 33. Gentile I, Buonomo AR, Zappulo E, Minei G, Morisco F, Borrelli F, et al. Asunaprevir, a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:493-504.
 34. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Müllhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(7):630-639.
 35. Zeuzem S, Mantry P, Soriano V, Buynak RJ, Dufour JF, Pockros PJ, et al. Short article: Faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in IL28B non-CC patients with HCV genotype-1a infection included in the SOUND-C3 phase 2b study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(8):923-926.
 36. Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Faldaprevir for the treatment of hepatitis C. *Int J Mol Sci*. 2015;16(3):4985-4996.
 37. Loucks CM, Lin JJ, Trueman JN, Drögemöller BI, Wright GEB, Chang WC, et al. Patient-specific genetic factors predict treatment failure in sofosbuvir-treated patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2022;42(4):796-808.
 38. Fortes M, Trómpiz A, Canónico Y, Vargas-Lovelle B, Machado IV. Frequency of Hepatitis C Genotype 1 Virus has not varied in Venezuela. *Rev Col Gastroenterol*. 2009;24(3):253-255.

Trends of Serum Electrolyte Levels toward Severity Rates in COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Comorbidity in Dr. Soetomo Hospital Surabaya

Tendencias de los niveles de electrolitos séricos hacia las tasas de gravedad en pacientes con COVID-19 con comorbilidad de diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Dr. Soetomo Surabaya

Hamidah¹, Soebagijo Adi Soelistijo^{1*}, Erwin Astha Triyono¹, Agung Pranoto¹, Muhammad Miftahussurur^{2,3*}

SUMMARY

Background: *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) causes a lot of morbidity and mortality. More than three-quarters of hospitalized patients experience complications in the kidneys such as acute kidney injury, proteinuria, hematuria, and electrolyte imbalance. The study addressed to get an overview of the profile of serum electrolyte levels and the severity trend of COVID-19 patients with comorbid Type 2 Diabetes (DM) at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.*
Methods: *This retrospective descriptive study used secondary data from medical records of COVID-19 patients with Type 2 diabetes mellitus comorbid at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya period April – September*

2020. Result: *Our study revealed 103 patients with COVID-19 with Type 2 DM comorbidity. The proportion of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya is 17.03 %. The percentage of patients with hyponatremia, normonatremia, hypernatremia, hypokalemia, normokalemia, hyperkalemia, hypochloremia, normochloremia, hyperchloremia were 52.48 %, 45.54 %, 1.98 %, 29.7 %, 49.5 %, 20.79 %, 33.33 %, 61.62 %, 5.05 %, respectively. There found 32 % of patients with COVID-19 with mild symptoms, 18.4 % moderate, 20.4 % severe, and 29.1 % critical. The critical severity case increases in hyponatremia, hypokalemia, and hypochloremia conditions.*
Conclusion: *The severity of COVID-19 in patients with comorbid Type 2 DM is influenced by the laboratory values and the electrolyte change. The elevated*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.16>

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine-Dr. Soetomo Teaching Hospital, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

²Division of Gastroenterology-Hepatology, Department of Internal Medicine, Dr. Soetomo Hospital, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

³*Helicobacter pylori* and Microbiota Study Group, Institute Tropical Disease, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Corresponding Author: Soebagijo Adi Soelistijo, MD
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine-Dr.

Recibido: 13 de julio 2022
Aceptado: 14 de septiembre 2022

Soetomo Teaching Hospital, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia
Jalan Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60286, Indonesia.

Tel: +6231-502-3865; Fax: +6231-502-3865

E-mail: soebagijo.adi.s@fk.unair.ac.id

OR

Muhammad Miftahussurur M.D., Ph.D.

Gastroenterology-Hepatology Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine-Dr. Soetomo Teaching Hospital, Universitas Airlangga, Surabaya

Jalan Mayjend Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60286, Indonesia.

Tel: +6231-502-3865; Fax: +6231-502-3865

E-mail: muhammad-m@fk.unair.ac.id

laboratory values and the decreased electrolyte levels followed by the increased severe COVID-19 case.

Keywords: *Serum electrolyte, COVID-19, Type 2 diabetes mellitus, hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia*

RESUMEN

Antecedentes: *La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causa mucha morbilidad y mortalidad. Más de las tres cuartas partes de los pacientes hospitalizados experimentan complicaciones en los riñones, como lesión renal aguda, proteinuria, hematuria y desequilibrio electrolítico. El estudio se dirigió a obtener una descripción general del perfil de los niveles de electrolitos séricos y la tendencia de gravedad de los pacientes con COVID-19 con diabetes tipo 2 (DM) comórbida en el Hospital Dr. Soetomo, Surabaya. Métodos:* Este estudio descriptivo retrospectivo utilizó datos secundarios de registros médicos de pacientes con COVID-19 con diabetes mellitus tipo 2 comórbida en el Hospital Dr. Soetomo, Surabaya, período de abril a septiembre de 2020. **Resultado:** *Nuestro estudio reveló 103 pacientes COVID-19 con comorbilidad de DM tipo 2. La proporción de pacientes con COVID-19 con DM tipo 2 comórbida en el Hospital Dr. Soetomo, Surabaya es del 17,03 %. El porcentaje de pacientes con hiponatremia, normonatremia, hipernatremia, hipopotasemia, normopotasemia, hiperpotasemia, hipocloremia, normocloremia, hipercloremia fueron 52,48 %, 45,54 %, 1,98 %, 29,7 %, 49,5 %, 20,79 %, 33,33 %, 61,62 %, 5,05 %, respectivamente. Se encontró un 32 % de pacientes COVID-19 con síntomas leves, un 18,4 % moderados, un 20,4 % graves y un 29,1 % críticos. El caso de gravedad crítica aumenta en condiciones de hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia. Conclusión:* *Las alteraciones de los electrolitos séricos como hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, hiperpotasemia e hipercloremia contribuyen a aumentar los niveles de casos y gravedad en pacientes con COVID-19 con DM tipo 2 comórbida en el Hospital Dr. Soetomo Surabaya.*

Palabras clave: *Electrolito sérico, COVID-19, diabetes mellitus tipo 2, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia.*

INTRODUCTION

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first reported

in Wuhan, China, in December 2019 and has spread widely in the world. On 29 October 2020, World Health Organization (WHO) reports 44 351 506 globally confirmed cases of COVID-19 including 1 171 255 deaths. The fatality rate for COVID-19 has been estimated to be 0.5 %-1.0 % (1). The fact showed more than three-quarters of individuals hospitalized with COVID-19 experience complications in the kidney organs such as acute kidney injury, proteinuria, hematuria, and electrolyte imbalance. A meta-analysis revealed that lower sodium, potassium, and calcium concentrations were associated with severe disease (2).

The abnormal sodium levels are a risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. Hyponatremia conditions give 3.5 more times (95 % CI; 1.34-3.45; P = 0.0011) risk of death compared with normonatremia (3). Meanwhile, a study in France found that hyponatremia and hypokalemia were associated with COVID-19 with an odds ratio of 1.89 [95 % CI 1.24-2.89] and 1.76 [95 % CI 1.20-2.60], respectively (4). In many viral diseases, electrolyte imbalance especially hypokalemia has significant clinical implications in patient management and contributes to the mechanism of COVID-19 pathogenesis. Hypokalemia is able to make worse acute respiratory distress syndrome (ARDS) and myocardial injury, which are common complications of COVID-19, especially in patients with pulmonary or cardiac disease. This appears to be mediated by excessive activation of the Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA) system due to the binding of the SARS-CoV-2 virus to Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) which results in a decrease in the amount of active ACE2 protein (5,6).

Type 2 DM is one of the most common comorbid diseases found in COVID-19 patients. A meta-analysis study revealed DM, age, and hypertension are the risk factor for the severity and mortality of COVID-19 in addition to obesity (7). Type 2 DM is a disease that causes electrolyte balance disorders such as hyponatremia, hyperkalemia, and hypomagnesemia (8). Hyponatremia, hypomagnesemia, and hypocalcemia are associated with more severe COVID-19 and require ICU care (6,9,10). Type 2 DM tends to cause hyperkalemia more often due to redistribution into the intravascular fluid, whereas

COVID-19 causes hypokalemia due to increased excretion of K^+ through urine (5,8,11) 2020. Electrolyte imbalances that occur in COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM have the potential to increase the risk of death or more severe COVID-19 disease (12).

Electrolyte balance has an important role in the course of COVID-19 disease with comorbid Type 2 DM. If the patient does not receive adequate therapy, it can increase in severity to death. In addition, there are only a few studies in Indonesia regarding the evaluation of electrolyte imbalance status and its effect on survival and disease severity. Therefore, the researchers aimed to conduct a study on the description of serum electrolyte levels and their tendency to the severity of COVID-19 patients with comorbid type 2 DM in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya.

METHODS

Study Design and Participant

This research was a descriptive retrospective study using secondary data from medical records. We involved all medical records of hospitalized patients with COVID-19-Type 2 DM comorbid who were treated at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya the period April to September 2020 which met the inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria in this research involved male and female gender; age 18 – 80 years old; confirmed cases of COVID-19; have comorbid type 2 DM whereas the exclusion criteria are patients with Type 1 DM comorbid.

Serum electrolyte levels

Serum electrolytes that are taken and identified in this study are the levels of sodium, potassium, and chloride listed on the results of laboratory tests at the beginning of hospital admission. The normal reference value of sodium is 126-145 meq/L, potassium is 3.5-5.0 meq/L, and chloride is 95-107meq/L. Hyponatremia is defined as serum sodium >145 meq/L; hyponatremia when condition <126 meq/L. The reference range of hyperkalemia is >5.0 meq/L; hypokalemia is <3.5 meq/L. The serum chloride is categorized

as hypochloremia in values >107 meq/L and hypochloremia in <95 meq/L.

Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 DM was defined according to the *Perkeni* diagnostic criteria check: fasting plasma blood glucose 126 mg/dL, plasma blood glucose 200 mg/dL 2 hours after oral glucose tolerance test, blood glucose 200 mg/dL with classic complaints, HbA1c more than 6.5 % using standardized tests. The subjects of research are including having type 2 DM if one of the results of the examination is met. The results of the examination were obtained at the initial admission to the hospital which was seen in the medical record.

COVID-19

A patient is categorized to be confirmed COVID-19 if there is a positive result at least once on the *rt*-PCR laboratory examination for SARS-CoV-2. The results of the examination were obtained when the subject was hospitalized as seen in the medical record. The severity of COVID-19 in subjects is classified into 4 categories: light, moderate, severe, and critical (13).

Statistical Analysis

Analysis data of this study using the Statistical Product Service Solution (SPSS) 25.0 program. The quantitative data will be written in mean \pm standard deviation or median and interquartile range (IQR or interquartile range). The qualitative scale was obtained from the statistics of the frequency distribution. To determine the trend of electrolyte disturbances with respect to the severity of COVID-19 the *Chi-square* adjusting for trend test was used.

RESULTS

Patient's Characteristics of COVID-19 with Type 2 DM

In this present study, we collected 605 samples and found a total of 103 (17.03 %) samples confirmed positive for COVID-19 with comorbid

Type 2 DM. As shown in Table 1, we can identify that total COVID-19 in comorbid Type 2 DM patients is majority found in the age range 50-60 (54.40±2.46). Based on gender characteristics, the number of female patients is higher than male patients (58.3 % vs 41.7 %). A total of 82 samples report they consume DM drugs. Most of them used a combination of long-acting and short-acting insulin; there were 53 (63.41 %) patients. The majority of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM did not require hemodialysis with a percentage of 94.17 % or as many as 97 patients. Meanwhile, a total of 6 patients or 5.83 % of the sample required routine hemodialysis before treatment in a special isolation room.

Laboratory Characteristics of COVID-19 Patients with Type 2 DM Comorbidity

Researchers conducted a number of laboratory tests related to random blood sugar, HbA1c,

SGOT/AST, SGPT/ALT, albumin, blood urea nitrogen (BUN), creatinine serum, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) from COVID-19 patients with type 2 DM. The results can see in Table 2.

More than sixty percent of patients (61.05 %) have random blood sugar values ≥200 mg/dL. HbA1c levels are collected from 26 patients, be found twenty patients (76.90 %) have Hb1c levels ≥7 %. There are 72 patients (71.29 %) who have SGOT/AST levels >35 µ/L while SGPT/ALT levels of more than fifty percent of patients (54.46 %) are in the range of 0-45(µ/L). The albumin level of COVID-19 patients in this study is a low total of 89.89 % of patients have albumin value <3.5 g/dL. BUN and creatinine serum level of patients there is range 5-20 mg/dL (51.49 %) and 0.5-1.2 mg/dL (57.40 %), respectively. The kidney function of COVID-19 patients with comorbid type 2 DM based on eGFR showed a majority in level 60-89 ml/minutes (32.67 %).

Table 1
Characteristics of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM

	Frequency	%	Median	(Mean±SD)	Total
Age (Years)					102
21-30	1	0.98	25	-	
31-40	8	7.84	37	(36.75±2.92)	
41-50	25	24.51	46	(45.92 ±2.74)	
51-60	38	37.25	54	(54.40±2.46)	
61-70	22	21.57	64	(64.73±2.83)	
71-80	8	7.84	74.5	(74.38±2.88)	
Gender					103
Male	43	41.70	0	(0.00±0.00)	
Female	60	58.30	0	(0.00±0.00)	
DM Drug Use					82
Insulin long-acting	5	6.10	0	(0.00±0.00)	
Insulin short-acting	23	28.05	0	(0.00±0.00)	
Insulin long-acting and short-acting combination	52	63.41	0	(0.00±0.00)	
Insulin long-acting, short-acting, and metformin combination	1	1.22	0	(0.00±0.00)	
Metformin and Sulfonyleurea combination	1	1.22	0	(0.00±0.00)	
Hemodialysis Status					103
Require Hemodialysis	6	5.83	0	(0.00±0.00)	
Not Require Hemodialysis	97	94,17	0	(0.00±0.00)	

TRENDS OF SERUM ELECTROLYTE LEVELS

Table 2
Laboratory Assessment Result of COVID-19 Patients with Type 2 DM Comorbidity

Laboratory Variable	Frequency	%	Median	(Mean±SD)	Total
Random Blood Sugar (mg/dL)					95
<70	4	4.21	49.5	(46.75±12.66)	
70-199	33	34.74	143.0	(138.39±36.60)	
≥200	58	61.05	270.5	(301.20±94.20)	
HbA1c (%)					26
<7	6	23.10	5.9	(5.78±1.05)	
≥7	20	76.90	10.5	(10.21±1.68)	
SGOT/AST (μ/L)					101
0-35	29	28.71	23.0	(24.17±7.04)	
>35	72	71.29	62.0	(75.49±46.22)	
SGPT/ALT (μ/L)					101
0-45	55	54.46	28.0	(27.64±9.98)	
>45	46	45.54	67.0	(78.48±35.45)	
Albumin (g/dL)					99
<3.5	88	89.89	3.0	(2.97±0.33)	
3.5 - 5.0	11	11.11	3.6	(3.62±0.12)	
BUN (mg/dL)					101
5-20	52	51.49	12.0	(12.24±3.57)	
>20	49	48.51	36.0	(49.96±37.06)	
Creatinine serum (mg/dL)					101
0.5-1.2	58	57.40	0.8	(0.84±0.20)	
>1.2	43	42.60	2.5	(4.98±4.80)	
eGFR (mL/minutes)					101
≥ 90	19	18.81	104.6	(119.70±33.64)	
60-89	33	32.67	72.9	(72.85±8.49)	
30-59	21	20.79	41.2	(43.28±9.74)	
15-29	11	10.89	22.0	(22.0±4.51)	
<15	17	16.83	6.2	(6.27±3.28)	

SGOT/AST: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase/Aspartate Aminotransferase; SGPT/ALT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase/Alanine Aminotransferase; BUN: Blood Urea Nitrogen; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

The cross-tab analysis from the laboratory data and COVID-19 severity is arranged in Table 3. Based on the random blood sugar levels, the amount patients that have light, moderate, severe, and critical severity mostly have random blood sugar levels ≥ 200 mg/dL. The increase in random blood sugar levels follows by the increasing number of patients in each severity level. The critical severity was mostly found in

the patients with high random blood sugar levels in fourteen patients compared with others: <70 mg/dL with only one patient and 70-199 mg/dL around thirteen patients.

The HbA1c levels data were collected from twenty-six patients and the majority have HbA1c levels $\geq 7\%$ (20 patients; 76.90%) and the 30% from it experienced light severity. There weren't

Table 3

Laboratory Data and the COVID-19 Severity

Laboratory Variable	COVID-19 Severity				N
	Light n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Critical n (%)	
Random Blood Sugar (mg/dL)					
<70	0 (0.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (4.2)
70-199	10 (30.3)	3 (9.1)	7 (21.2)	13 (39.4)	33 (34.7)
≥200	20 (34.5)	13 (22.4)	11 (19.0)	14 (24.1)	58 (61.1)
N	30 (31.6)	18 (18.9)	19 (20.0)	28 (29.5)	95 (100.0)
HbA1c (%)					
<7	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	6 (23.1)
≥7	6 (30.0)	5 (25.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	20 (76.9)
N	10 (38.5)	5 (19.2)	7 (25.9)	4 (15.4)	26 (100.0)
SGOT/AST (μ/L)					
0-35	13 (44.8)	5 (17.2)	5 (17.2)	6 (20.7)	29 (28.7)
>35	19 (26.4)	13 (18.1)	16 (22.2)	24 (33.3)	72 (71.3)
N	32 (31.7)	18 (17.8)	21 (20.8)	30 (29.7)	101 (100.0)
SGPT/ALT (μ/L)					
0-45	19 (34.5)	10 (18.2)	17 (30.9)	9 (16.4)	55 (54.5)
>45	13 (28.3)	8 (17.7)	4 (8.7)	21 (45.7)	46 (45.5)
N	32 (31.7)	18 (17.8)	21 (20.8)	30 (29.7)	101 (100.0)
Albumin (g/dL)					
<3.5	27 (30.7)	17 (19.3)	19 (21.6)	25 (28.4)	88 (88.9)
3.5 - 5.0	5 (45.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (18.2)	11 (11.1)
N	32 (32.3)	19 (19.2)	21 (21.2)	27 (27.3)	99 (100.0)
BUN (mg/dL)					
5-20	18 (35.5)	11 (21.6)	8 (15.7)	14 (27.5)	51 (50.5)
>20	14 (28.0)	8 (16.0)	12 (24.0)	16 (32.0)	50 (49.5)
N	32 (21.7)	19 (18.8)	20 (19.8)	30 (29.7)	101 (100.0)
Creatinine Serum (mg/dL)					
0.5-1.2	20 (34.5)	14 (24.1)	10 (17.2)	14 (24.1)	58 (57.4)
>1.2	12 (27.9)	5 (11.6)	10 (23.3)	16 (32.7)	43 (42.6)
N	32 (31.7)	19 (18.8)	20 (19.8)	30 (29.7)	101 (100.0)
eGFR (mL/minutes)					
≥ 90	6 (31.6)	4 (21.1)	2 (10.5)	7 (36.8)	19 (18.8)
60-89	13 (39.4)	10 (30.3)	5 (15.2)	5 (15.2)	33 (32.7)
30-59	4 (19.0)	3 (14.3)	7 (33.3)	7 (33.3)	21 (20.8)
15-29	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (45.5)	11 (10.9)
<15	8 (47.1)	0 (0.0)	3 (17.6)	6 (35.3)	17 (16.8)
N	32 (31.7)	19 (18.8)	20 (19.8)	30 (29.7)	101 (100.0)

SGOT/AST: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase/Aspartate Aminotransferase; SGPT/ALT: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase/Alanine Aminotransferase; BUN: Blood Urea Nitrogen; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate

found patients with moderate and critical severity on HbA1c levels <7 %. While in the HbA1c levels >7 %, the five patients have moderate, five patients got severe, and four patients in critical severity. The majority of patients have SGOT/

AST levels of >35 μ/L (72; 71.3 %). The critical COVID-19 severity was dominantly found in patients with SGOT/AST levels >35 μ/L (21 patients), while on the 0-35 μ/L levels only six critical patients. Based on the SGPT/ALT levels,

the critical patients were mostly found patients with SGPT/ALT levels $>45 \mu\text{L}$, and only nine critical patients that have SGPT/ALT levels of $0-45 \mu\text{L}$. However, distinct from the SGOT/AST levels, the number of patients with light, moderate, and severe severity is higher than patients with SGPT/ALT levels of $0-45 \mu\text{L}$.

The albumin levels on COVID-19 patients that low follows by a high number of patients with light and critical condition, there was twenty-seven and twenty-five patients, respectively. The majority of patients with albumin levels $<3.5 \text{ g/dL}$ have light severity. However, the critical patients dominantly have albumin levels $<3.5 \text{ g/dL}$ than $3.5-5.5 \text{ g/dL}$ (25 vs 5). The number of patients with light severity dominant at the $5-20 \text{ mg/dL}$ BUN levels (18 patients) and the high number of critical patients found in the BUN levels $>20 \text{ mg/dL}$ (16 patients). Overall, the number of patients at each severity level based on BUN value is not much different.

Based on the creatinine serum levels, the light patients mostly have creatinine serum levels of $0.5-1.2 \text{ mg/dL}$ (20 patients; 34.5 %) while, the creatinine levels serum $>1.2 \text{ mg/dL}$ followed by a high number of patients with critical severity (32.7 %). The total of subjects with $eGFR <15 \text{ mL/minutes}$ is seventeen and only three patients

that on critical severity. The highest number of critical severity patients many were found at the $eGFR$ levels ≥ 90 and $30-59 \text{ mL/minutes}$ there were seven patients, respectively. The light patients mostly have $eGFR$ levels of $60-89 \text{ mL/minute}$.

Serum Electrolyte and COVID-19 Severity Levels

The serum electrolyte levels, and severity of COVID-19 are shown in Table 4. Amount 53 patients (53.48 %) of 101 patients are hyponatremia. The normal condition was experienced by 46 patients and only two patients presented hypernatremia. Opposite to sodium level, 50 patients (49.50 %) have a normal range of potassium levels. Hypokalemia and hyperkalemia occurred in 30 (29.70 %) and 21 (20.79 %) patients. Same with potassium levels, chloride levels are dominated by patients that have a normal range (61.62 %). Hypochloremia is found in 33 (33.33 %) patients and hypochloremia only in 5 (5.05 %). Based on the level of COVID-19 severity, the number of patients with light and critical conditions is almost the same 33 (32.0 %) and 30 (29.1 %) whereas patients with severity levels of moderate and severe are 19 (18.4 %) and 21 (20.4 %), respectively.

Table 4
Distribution of Serum Electrolyte and COVID-19 Severity

Variable	Frequency	%	Median	(Mean) \pm (SD)	Total
Sodium Level (mmol/L)					101
<135	53	52.48	130	(129.43) \pm (4.98)	
135-145	46	45.54	139	(139.27) \pm (3.47)	
>145	2	1.98	148	(148.06) \pm (1.74)	
Potassium Level (mmol/L)					101
<3.6	30	29.70	3.25	(3.17) \pm (0.38)	
3.6-5	50	49.50	4.20	(4.23) \pm (0.39)	
>5	21	20.79	5.60	(5.78) \pm (0.67)	
Chloride Level (mmol/L)					99
<95	33	33.33	93	(90.55) \pm (6.25)	
95-107	61	61.62	99	(99.72) \pm (3.07)	
>107	5	5.05	112	(141.60) \pm (57.10)	
COVID-19 Severity					103
Light	33	32.03			
Moderate	19	18.44			
Severe	21	20.38			
Critical	30	29.12			

Trends of Severity of COVID-19 Patients with Comorbid Type 2 DM based on Serum Electrolyte Levels

Each elevated or reduced serum electrolyte levels have a different manifestation on the severity of corona disease. Figure 1 shows the number of patients with each severity level by category of serum electrolyte levels. There are nine categories of serum electrolyte levels and four categories for the severity of corona disease.

There was a significant difference in severity between hyponatremia and normal sodium (normonatremia) patients. Hyponatremia condition was dominated by critical patients (26/57) while normonatremia is dominated by light patients (22/42). Hypernatremia condition didn't show any influence on disease severity. Same with sodium levels, the reduction of potassium levels causes the number of critical patients to be increased (15/31) while with normal and high potassium levels more patients in light severity (16/49;10/21). Comparing the number of patients with hypochloremia and normal levels

of chloride, we found that critical patients were higher in hypochloremia conditions (17 vs 11). The normal chloride serum is dominated by light patient severity.

Based on Figure 2a, at the normal serum sodium levels, there is no significant increase or decrease in the number of cases while hyponatremia has an increase in patients with critical severity. Based on the Chi-square test, there is a significant difference in sodium levels between hyponatremic patients and normal sodium patients ($P < 0.001$). Figure 2b portrays the trend of severity in the category of hypochloremia compared to normochloremia. As with hypokalemia, under normal potassium conditions, there was also an increased case at each level of severity. There is a significant difference in serum potassium levels of hypokalemic patients and patients with normal potassium levels ($P = 0.024$). Compared between hyperkalemia and normal levels of potassium (Figure 2c), the current study found that an increased case also occurred in normal potassium levels as in hyperkalemia. There is no significant difference in the level of potassium between

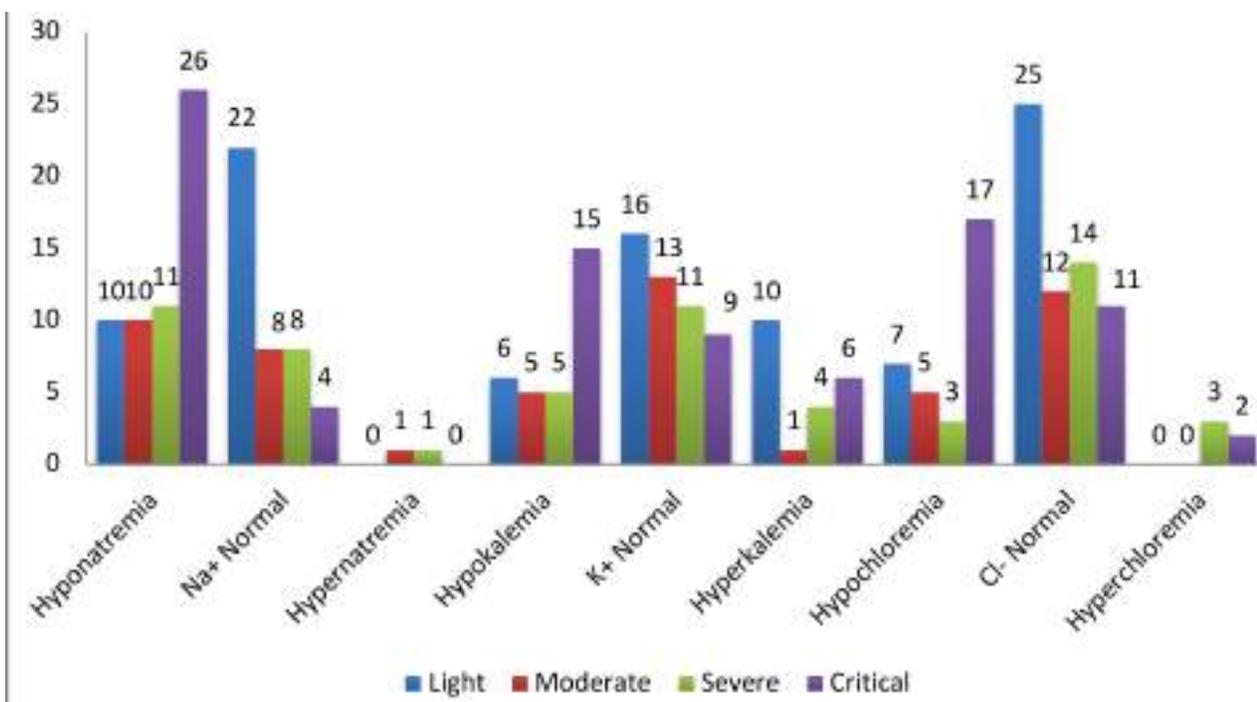
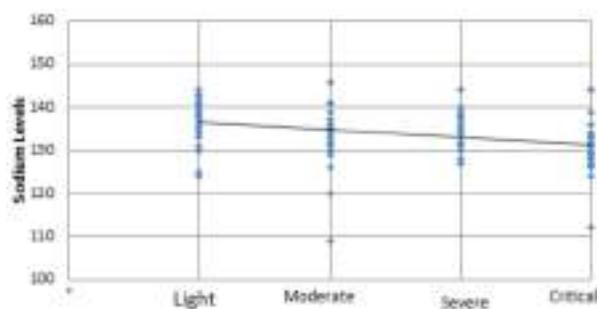


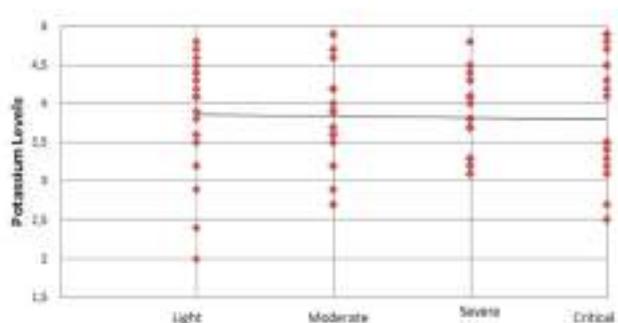
Figure 1. The number of patients' disease severity is based on electrolyte levels.

TRENDS OF SERUM ELECTROLYTE LEVELS



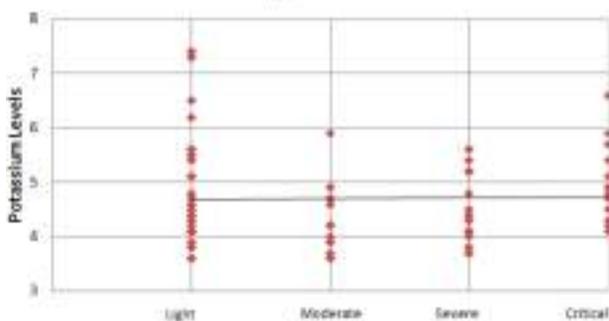
COVID-19 Severity Levels

Figure 2a



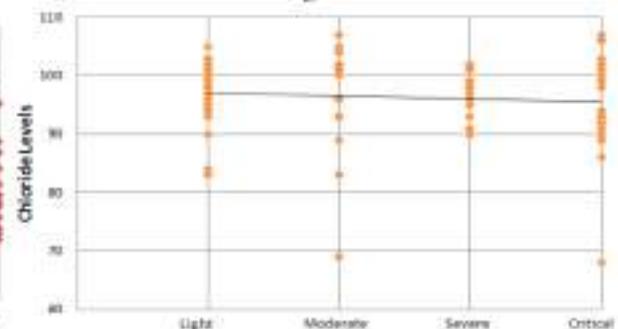
COVID-19 Severity Levels

Figure 2b



COVID-19 Severity Levels

Figure 2c



COVID-19 Severity Levels

Figure 2d

Figure 2. Trends of COVID-19 Severity Levels towards Serum Electrolyte Levels; 2a) Hyponatremia-Normonatremia; 2b) Hypokalemia-Normokalemia; 2c) Hyperkalemia-Normokalemia; 2d) Hyperchloremia-Normochloremia with COVID-19 Severity Levels chart.

normal potassium patients with hyperkalemic patients ($P=0.176$). There was an increase in the number of cases from mild to critical severity in normal serum chloride levels as well as the hypochloremia patients (Figure 2d). Statistical analyses found that there is a difference in serum chloride levels between patients with normal chloride levels and those with low chloride levels (hypochloremia) ($P=0.007$).

DISCUSSION

Type 2 DM is one of the most common comorbidities in COVID-19. Research in Wuhan stated that 21.2 % of COVID-19 patients had comorbid Type 2 DM (14). Another study in Wuhan at Jinyintan Hospital found 19 % of COVID-19 patients with comorbid Type

2 DM which is the second most comorbid after hypertension (15). Type 2 DM increases mortality rates dramatically in COVID-19 and is an independent risk factor despite correction for age, race, gender, obesity, and hypertension (16). This is might due to an increase in D-dimer in COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM, compared to those without Type 2 DM (15). A case report's result showed that in patients with COVID-19, the D-dimer level is fluctuating. The increase of D-dimer in COVID-19 cases is necessary to be monitored more seriously, it is related to the beginning of a cytokine storm, which causes worsening conditions in COVID-19 (17). There is a difference in the proportion of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM in this study with previous studies. This is possible because this study was only conducted in a special isolation room and didn't include patients in the ICU.

Most COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM are over 50 years old. Research at the University of Alabama found that 74.2 % of hospitalized patients were over the age of 50. Another study in Wuhan found that the average age of COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM was over 50 years, which was 68.0 years (18). A previous study in Surabaya also found that the mean age of patients with COVID-19 is 50 ± 14.6 SD. Additionally, age is a risk factor for patient mortality. Seventy percent of patients that died is they with aged over 50 years (19).

Most of the COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM were female. Compared based on gender variable, the number of patients DM that female is dominant than male (40 vs. 23) (20). In the study of 74 patients with confirmed COVID-19 and Type 2 DM in Wuhan, the majority were women with a percentage of 51.4 %. Insulin therapy is the recommended therapy in the management of hyperglycemia in hospitalized COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM. The recommended regimen for hyperglycemic patients previously taking oral anti-diabetic drugs or simply maintaining a diet may include intermittent subcutaneous regular insulin every six hours or rapid-acting insulin every four to six hours. However, in patients with persistent hyperglycemia, basal insulin is recommended (21).

Uncontrolled hyperglycemia has been implicated in increasing the severity of COVID-19 disease. COVID-19 causes disruption of endothelial cells through the enzyme ACE2 which is widely expressed in endothelial tissue. This causes an increase in angiotensin-II, causing vasoconstriction and cytokine release via endothelial activation. Endothelial cell dysfunction and microthrombus formation due to COVID-19 will be exacerbated by the microangiopathy that is already caused by diabetes. Meanwhile, disruption of the ACE-2 pathway by the coronavirus can also cause pancreatic beta-cell disruption resulting in hyperglycemia and worsening vasculopathy and coagulopathy (22,23). In hospitalized COVID-19 patients with diabetes, random blood sugar levels are expected to be in the range of < 10 mmol/L. A study showed that COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM whose blood sugar levels were controlled between 3.9 and 10 mmol/L

reduced the risk of death significantly (adjusted hazard ratio 0.14, 95 % confidence interval: 0.03-0.60) (21).

A cohort study in Wuhan found the mean HbA1c level was 7.5 % and stated that high HbA1c levels correlated with low blood SaO₂ levels ($r = -0.22$, $P = 0.01$) (18). Diabetes can cause microvascular damage in the lungs, leading to a decrease in the diffusing capacity of carbon monoxide. This damage is directly correlated with HbA1c levels and the presence of other microvascular complications, such as diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy. This occurrence is called “diabetic lung” and can lead to an increase in the severity of COVID-19 (21). The increase in SGOT and SGPT levels is probably affected by COVID-19 infection which can induce inflammation and liver injury. A retrospective study revealed that significant levels of ALT, AST, gamma-glutamyl transferase (GGT), and total bilirubin (TB) are elevated in severe COVID-19 patients compared with the mild patient (24). The use of multiple drugs, such as antibiotics, antivirals, antipyretics, and analgesics, and traditional Chinese medicine might cause liver injury in COVID-19 patients (25). The infection of COVID-19 also impaired liver function on protein synthesis and then decreased the albumin serum levels. The lower albumin levels are as known hypoalbuminemia. It is found mostly in severe COVID-19 patients than non-severe (26).

The other laboratory value that involved increasing the number of severe and critical patients was BUN. The elevation in BUN level is not only portrayed kidney dysfunction, but also reflects inflammatory status, catabolism, nitrogen equilibrium, and renal hypo-perfusion from hypovolemia, sepsis, or reduced cardiac output, many of which have been reported to be closely associated with adverse outcomes in COVID-19 patients (27,28). The increase of creatinine serum and decreased e-GFR value of patients also contributed to elevating the critical case. A recent study reported that serum creatinine elevation portends adverse prognostic significance in hospitalized patients with severe symptoms of COVID-19. There was found data that kidney function within 24 hours from admission is an independent factor for poor outcomes in a group of non-ICU-admitted

patients with symptoms of COVID-19 (29). The decrease of the e-GFR consequence of hyperkalemia condition in diabetic patients. Its condition will reduce glomerular filtration of K⁺ and develop hyperkalemia due to hyporeninemic hypoaldosteronism (type 4 renal tubular acidosis) (30,31).

The lower sodium levels were significantly associated with COVID-19 patients with severe symptoms (WMD: -0.91 mmol/L [95 % CI: -1.33 to -0.50 mmol/L]). This means that COVID-19 patients with severe symptoms can experience an electrolyte imbalance characterized by significantly low sodium levels (2). COVID-19 patients with comorbid Type 2 DM have a 4.67 times more risk of experiencing hyponatremia (32). Abnormal sodium levels are a risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. A French study found that hyponatremia was associated with COVID-19 with an odds ratio of 1.89 [95 % CI 1.24–2.89] (4). Hospitalized patients with COVID-19 and abnormal blood sodium levels have an increased risk of respiratory failure or death, and those with low sodium levels are twice as likely to require intubation or other advanced breathing apparatus than patients with normal sodium (3).

COVID-19 patients with severe symptoms may experience an electrolyte imbalance characterized by significantly low potassium levels (2). Hypokalemia has a close relationship with the prognosis in COVID-19 patients because it can trigger respiratory muscle dysfunction and ventricular arrhythmias it can affect the severity of the patient, the need for IMV (Intermittent Mandatory Ventilation), and lengthening hospitalization time (11). The binding of SARS-CoV-2 to ACE2 results in reduced counter-regulatory action in SRA. SARS-CoV-2 invades human cells by binding to angiotensin I converting enzyme 2 (ACE2) on the cell membrane. ACE2 is widely distributed in various types of tissues, especially in vital organs such as the heart, liver, kidneys, and lungs. ACE2 is known as the main mechanism of regulation of the renin-angiotensin system (RAS) axis which has an important role in controlling blood pressure and electrolyte balance. The effect that can be caused if there is a disturbance in the system is an increase in sodium and fluid reabsorption, causing an increase in blood pressure and potassium excretion (33).

Chloride is the main anion in the extracellular fluid. Chloride imbalance in the body's metabolism can cause metabolic acidosis. This happens because chloride binds a lot with other electrolytes in carrying out its role in maintaining the balance of acid-base levels in the body. A study of characteristics of COVID-19 patients in Wuhan in 2019 found a mean chloride level of 102.9 (34). A study in France found that the mean chloride level was 100 (97-104) mmol/L with 14.1 % of patients experiencing hypochloremia (4). Hypochloremia can develop acute myopericarditis with systolic dysfunction a week after the onset of fever and dry cough due to COVID-19 (35).

The limitation of this research is related to the result. Although the topic and the subject that be analyzed is DM type 2 patients, we didn't observe the correlation and pathogenesis between blood glucose levels and COVID-19 severity that might have reciprocity. This study didn't obtain the mortality rate of the patients, just observed the severity with higher status is critical. The factor of oxygen support didn't analyze in this study. It might affect the electrolyte levels.

CONCLUSION

The severity of COVID-19 in patients with comorbid Type 2 DM is influenced by the laboratory values and the electrolyte change. The elevated laboratory values and the decreased electrolyte levels followed by the increased severe COVID-19 case.

REFERENCE

1. Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, Regard S, Delaporte E, Guessous I, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):e69–70.
2. Tezcan ME, Dogan Gokce G, Sen N, Zorlutuna Kaymak N, Ozer RS. Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100753.
3. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Hussein Z, Biddanda A, Cousins J, et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized

- Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1637-1648.
4. De Carvalho H, Richard MC, Chouihed T, Goffinet N, Le Bastard Q, Freund Y, et al. Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case-control study. *Intern Emerg Med.* 2021;(0123456789).
 5. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Diabetes and COVID-19 in Association with Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1399-1407.
 6. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-265.
 7. Rizwani AI, Ahyandi SS, Naimatuningsih N, Ridwan EN, Nurvita R, Nujum N, et al. Systematic Review With Meta-Analysis of Obesity As Risk Factor of Covid-19 Related Mortality. *J Community Med Public Heal Res.* 2021;2(2):46.
 8. Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548-559.
 9. Martha JW, Wibowo A, Pranata R. Hypocalcemia is associated with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(1):337-342.
 10. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. *AHOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis.* *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11.
 11. Moreno-P O, Leon-Ramirez JM, Fuertes-Kenneally L, Perdiguero M, Andres M, Garcia-Navarro M, et al. Hypokalemia as a sensitive biomarker of disease severity and the requirement for invasive mechanical ventilation requirement in COVID-19 pneumonia: A case series of 306 Mediterranean patients. *Int J Infect Dis.* 2020;100:449-454.
 12. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. COVID-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1378-1381.
 13. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Halaman Sampul. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease(COVID-19).* 2020:1-214.
 14. Xu Z, Wang Z, Wang S, Ye Y, Luo D, Wan L, et al. The impact of type 2 diabetes and its management on the prognosis of patients with severe COVID-19. *J Diabetes.* 2020;12(12):909-918.
 15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
 16. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;11(January):1-8.
 17. Santoso D, Caesario J, Hertanto DM, Hernugrahanto KD, Utomo DN, Budhiparama NC, et al. Case Report: Asymptomatic COVID-19 patient with a subtle hypercoagulable state and fluctuating D-dimer level. *F1000Research.* 2021;10:1-11.
 18. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;(January):164.
 19. Sensusiaty AD, Amin M, Nasronudin N, Rosyid AN, Ramadhan NA, Lathifah R, et al. Age, neutrophil-lymphocyte ratio, and radiographic assessment of the quantity of lung edema (RALE) score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: A retrospective study. *F1000Research.* 2021;9:1-13.
 20. Wibawa AS, Novida H, Faizi M, Ardiany D. Risk Factor Related to Mortality of Diabetic Ketoacidosis Patients in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *JUXTA J Ilm Mhs Kedokt Univ Airlangga.* 2020;11(1):36.
 21. Hasan SS, Kow CS, Bain A, Kavanagh S, Merchant HA, Hadi MA. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(2):229-240.
 22. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications.* 2020;34(9):107637.
 23. Whyte MB, Vas P, Heiss C, Feher MD. The contribution of diabetic microangiopathy to adverse outcomes in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;164:108217.
 24. Zhang Y, Zheng L, Liu L, Zhao M, Xiao J, Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020;40(9):2095-2103.
 25. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, et al. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy.* 2020;75(7):1742-1752.
 26. Xu Y, Yang H, Wang J, Li X, Xue C, Niu C, et al. Serum Albumin Levels are a Predictor of COVID-19 Patient Prognosis: Evidence from a Single Cohort in Chongqing, China. *Int J Gen Med.* 2021;14:2785-2797.
 27. Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, Appleton D, Nusca A, Varma A, et al. Relation of Blood Urea Nitrogen to Long-Term Mortality in Patients With

TRENDS OF SERUM ELECTROLYTE LEVELS

- Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(11):1643-1647.
28. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *Lancet (London, England).* 2020 May;395(10235):1517-1520.
29. Alfano G, Ferrari A, Fontana F, Mori G, Ligabue G, Giovanella S, et al. Twenty-four-hour serum creatinine variation is associated with poor outcome in the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40(2):231-240.
30. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin cases.* 2014;2(10):488-496.
31. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):179-188.
32. Tee LY, Alhamid SM, Tan JL, Oo T Di, Chien J, Galinato P, et al. COVID-19 and Undiagnosed Prediabetes or Diabetes Mellitus Among International Migrant Workers in Singapore. *Front Public Heal.* 2020;8(November):1-9.
33. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590.
34. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
35. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-824.

Features of blood supply to the human kidney with a five-segment concept of its structure

Características del suministro de sangre al riñón humano con un concepto de cinco segmentos de su estructura

Abuselim Zagidovich Vezirkhanov^{1*}, Edgar Sabirovich Kafarov², Petr Alexandrovich Sysoev³

SUMMARY

The purpose of the research was a study of sources of blood supply to the segments of the kidney in the most common variant of the branching of the renal artery and its branches. The material for the study was 116 corrosive preparations of the arterial system of the human kidney, made of fast-hardening polymers. These preparations were subsequently subjected to 3D scanning and topographic and anatomical analysis. When studying 116 3D models of the arterial bed of the human kidney, the most common variant of the division of A. renalis (I) into ventral and dorsal branches was identified (54.3 %, 63/116). Subsequently, the most common type of intra-organ branching of the arteries of the 2nd and 3rd orders was established (46 %, 29/63) when the ventral artery of the 2nd order branched according to the dispersal type, and the dorsal one branched according to the magistral one. In the selected group of 29 preparations of arterial vessels of the

human kidney, the level organization of the links of the renal arteries was systematized according to which the segmental arteries corresponded to the interlobar arteries (III), the number of which averaged 7 ± 1 . The analysis found that pools on average ($X \pm m$) from 1 to 3 segmental arteries can be distributed in one segment of the kidney, with $p \leq 0.05$. In the course of comparing the results of this study with the generally accepted concept of a five-segment structure of the kidney, it was found that in the studied group of kidneys, the blood supply to the upper anterior, lower anterior, and posterior segments is carried out through the 1st segmental artery, originating from the ventral artery system (II) on the way to upper anterior and lower anterior segments and from the dorsal artery (II) on the way to the posterior segment. The pole segments had different variants of blood supply. Most often, the upper pole segment was supplied with blood by the 1st segmental artery, extending from A. ventralis (II) (41.2 %), less often by the 1st segmental artery extending from A. renalis (I) (21.2 %) or A. dorsalis (II) (5.3 %). The inferior pole segment was also predominantly supplied with blood by the 1st segmental artery from A. ventralis (II) (68.3 %), less often through the 1st segmental artery extending from A. renalis (I)

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.9>

ORCID ID: 0000-0003-1186-7833¹
ORCID ID: 0000-0002-2859-9866²
ORCID ID: 0000-0002-9184-8060³

¹Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Chechen State University, Grozny, Chechen Republic, Russia.

Recibido: 6 de mayo 2022
Aceptado: 28 de agosto 2022

²Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Chechen State University, Grozny, Chechen Republic, Russia.

³Department of Urology, Faculty of Advanced Training for Doctors, Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia.

*Corresponding author: Abuselim Zagidovich Vezirkhanov,
E-mail: vezirkhanov.a.z@bk.ru

(4.3 %). Several sources of blood supply to the pole segments (from the system of the ventral and dorsal arteries) were found in 32.3 % of cases for the upper pole segment and 27.4 % of cases for the lower pole segment. As a result of the study, it was concluded that the variational anatomy of the kidney segments was determined primarily by the division of the main renal artery (di- or trichotomic division variant), as well as the type of branching of its intra-organ branches (magistral or dispersal type).

Keywords: Kidney, renal artery, segment of the kidney, 3D modeling.

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue un estudio de las fuentes de suministro de sangre a los segmentos del riñón en la variante más común de la ramificación de la arteria renal y sus ramas. El material para el estudio fueron 116 preparaciones corrosivas del sistema arterial del riñón humano, hechas de polímeros de endurecimiento rápido. Estas preparaciones fueron posteriormente sometidas a escaneo 3D y análisis topográfico y anatómico. Al estudiar 116 modelos 3D del lecho arterial del riñón humano, se identificó la variante más común de la división de A. renalis (I) en ramas ventral y dorsal (54,3 %, 63/116). Posteriormente, se estableció el tipo más frecuente de ramificación intraórgano de las arterias de 2° y 3° orden (46 %, 29/63) cuando la arteria ventral de 2° orden se ramificaba según el tipo de dispersión, y la dorsal se ramificaba según el tipo de dispersión, de acuerdo con la magistral. En el grupo seleccionado de 29 preparaciones de vasos arteriales del riñón humano, se sistematizó la organización a nivel de los enlaces de las arterias renales según la cual las arterias segmentarias correspondían a las arterias interlobulares (III), cuyo número promediaba 7 ± 1 . El análisis encontró que los conjuntos en promedio ($X \pm m$) de 1 a 3 arterias segmentarias pueden distribuirse en un segmento del riñón, con $p \leq 0,05$. En el curso de la comparación de los resultados de este estudio con el concepto generalmente aceptado de una estructura de cinco segmentos del riñón, se encontró que en el grupo estudiado de riñones, el suministro de sangre a los segmentos anterior superior, inferior anterior y posterior se realiza a través de la 1.ª arteria segmentaria, que se origina en el sistema arterial ventral (II) en su trayecto hacia los segmentos anterior superior e inferior anterior y en la arteria dorsal (II) en su trayecto hacia el segmento posterior. Los segmentos polares tenían diferentes variantes de suministro de sangre. Con mayor frecuencia, el segmento del polo superior recibió sangre de la 1.ª arteria segmentaria, que se extiende desde A. ventralis

(II) (41,2 %), con menor frecuencia de la 1.ª arteria segmentaria que se extiende desde A. renalis (I) (21,2 %) o A. dorsalis (II) (5,3 %). El segmento del polo inferior también estaba predominantemente irrigado por la primera arteria segmentaria de A. ventralis (II) (68,3 %), con menos frecuencia a través de la primera arteria segmentaria que se extiende desde A. renalis (I) (4,3 %). Se encontraron varias fuentes de suministro de sangre a los segmentos del polo (desde el sistema de las arterias ventral y dorsal) en el 32,3 % de los casos para el segmento del polo superior y en el 27,4 % de los casos para el segmento del polo inferior. Como resultado del estudio, se concluyó que la anatomía variacional de los segmentos renales estuvo determinada principalmente por la división de la arteria renal principal (variante de división di- o tricotómica), así como el tipo de ramificación de sus ramas intra-órgano (tipo magistral o de dispersión).

Palabras clave: Riñón, arteria renal, segmento de riñón, modelado 3D.

INTRODUCTION

Improving the methods of imaging diagnostics, as well as their availability in clinical practice, contributed to an increase in the frequency of detection of various pathological processes in the kidneys, including neoplastic ones (1, 2). Particularly favorable is the fact that most kidney tumors are diagnosed at their early stages (3, 4).

Detection of tumors at stage T1 provides an opportunity for organ-preserving surgical interventions (5, 6). According to the European Association of Urology, partial nephrectomy is the treatment of choice for localized kidney tumors <7 cm (7). The advantage of resections in comparison with complete nephrectomy is the ability to preserve the functional activity of the kidney, with the same efficiency of control of the neoplastic process (8, 9), especially because since 1990, there has been a twofold increase in the incidence of kidney cancer (10).

Segmental resections are a type of organ-preserving treatment of pathological processes in the kidneys, which requires a detailed understanding of the topographic and anatomical features of the relationship between the pathological formation and the structures of the kidney, especially with the renal vessels, to ensure high-quality intraoperative hemostasis (11,12). In addition, a promising method for reducing

warm ischemia during kidney surgery is the imposition of clamps not on the main trunk of the renal artery but its segmental branches. Shao et al. (13) point to the success of using this technique in 82 patients, subject to a mandatory preoperative 3D reconstruction of the renal vessels and preoperative determination of access to the target segmental artery.

In Russia, many volumetric modeling techniques have been developed for preoperative planning. For example, Alyaev et al. (14) developed a technique that makes it possible to visualize the volume of pathological involvement in kidney tumors by combining the arterial, parenchymal, venous, and excretory phases on one integral image with CT scanning. In another study, Glybochko et al. (15) developed a technique that allows for virtual removal/section of the tumor, followed by obtaining information about the structures of the fundus and the plane of kidney resection (the presence of large segmental vessels and elements of the pyelocaliceal system).

The above data indicate the importance of knowing the features of the intraorgan architectonics of the vascular system of the kidney. However, an increasing number of studies, including those previously published by us (16), cast doubt on the concept of a five-segment structure of the human kidney, accepted in world practice, in which each renal segment is supplied with blood by its own segmental branch (9). Initially, the upper (pole), upper anterior, lower anterior, posterior, and lower (pole) segments are distinguished (17, 18). Borojeniet et al. (9) indicate that the generally accepted angioarchitectonics of the kidney was detected only in 42 % of cases (n=25/60). In another study by Macchi et al. (19), the classical branching variant was found in 13 % of cases (n=2/15).

The presence of variations in the morphological structure of the renal vessels leads to the need for a detailed study of the angioarchitectonics of the kidney. Particularly acute is the issue of understanding the sources of blood supply to the segments of the kidney, as well as the topographic and anatomical features of the origin and branching of segmental arteries (20,21).

This research aimed to study the sources of blood supply to the segments of the kidney in

the most common variant of the branching of the renal artery and its branches.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted based on the A.A. Kadyrov Chechen State University (Russia) from 2020 to 2022 within the framework of the RFBR grant No. 20-315-90008/20.

The study included the following steps:

- 1) Acquisition of 116 corrosive preparations of the human kidney arterial system (CPHKAS) within the framework of the RFBR grant No. 20-315-90008/20.
- 2) CPHKAS were coated with protacryl and barium lead to making them X-ray positive.
- 3) CPHKAS were photographed with Sony digital camera (Japan).
- 4) CPHKAS were subjected to 3D scanning using a 3DI microcomputer tomography system RayScan 130 (Germany).
- 5) The computer program Mimics 8." (Materialise NV, Belgium) was used for 3D modeling of the arterial vessels of the kidney.
- 6) A database was created containing the obtained digital material and data from instrumental research methods.
- 7) Topographic and anatomical analysis of 3D CPHKAS models was performed, including the following steps: 1. determination of quantitative variants of division in A. renalis (I) into daughter branches of the second order; 2. establishment of qualitative variants of division in A. renalis (I) into daughter branches of the second order relative to the kidney anatomical cavities; 3. selection for subsequent analysis of the most numerous groups of CPHKAS; 4. determination of options for division in A. renalis (I) of the 2nd order artery relative to the hilum of the kidney in the selected CPHKAS group; 5. selection for subsequent analysis of the most common type of intraorgan branching of the 2nd and 3rd order arteries according to previous studies (22) with the determination of the frequency of detection of this type of intraorgan

branching in the 2nd and 3rd order arteries in men and women, on the right and left sides; 6. systematization of the level organization of the links in renal arteries in the selected group of CPHKAS; 7. counting the number of the 3rd and 4th order vessels in accordance with the established level organization of the links in renal arteries, as well as the determination of segmental arteries and their number; 8. analysis of the sources of blood supply to the segments of the kidney according to the generally accepted five-segment concept of the kidney structure.

8) Variational statistics of the obtained results were carried out on the Windows 7 platform (Microsoft, USA) with an Intel Core2Duo T5250 1.5 GHz processor, RAM up to 2 GB (Intel, USA). The Excel package Microsoft Office 2007 (Microsoft, USA) was used for calculations.

RESULTS

Topographic and anatomical analysis of 116 CPHKAS 3D models established:

- 1) two variants of the division of A. renalis (I) into daughter branches of the 2nd order: in the 1st variant, A. renalis branched into two branches (81 preparations, 70 %), and in the 2nd variant into three branches (35 preparations, 30 %).
- 2) two varieties of the division of A. renalis into two branches: 1. A. renalis branched against the frontal plane into ventral and dorsal branches (63 preparations, 54.3 %) (Figure 1); 2. A. renalis branched against the horizontal plane into superior polar and inferior polar branches (18 preparations, 15.5 %) (Figure 2).



Figure 1. Corrosive preparation of the arterial vessels of the kidney (female, 54 years old): 1) renal artery; 2) ventral artery; 3) dorsal artery; 4-10) segmental arteries

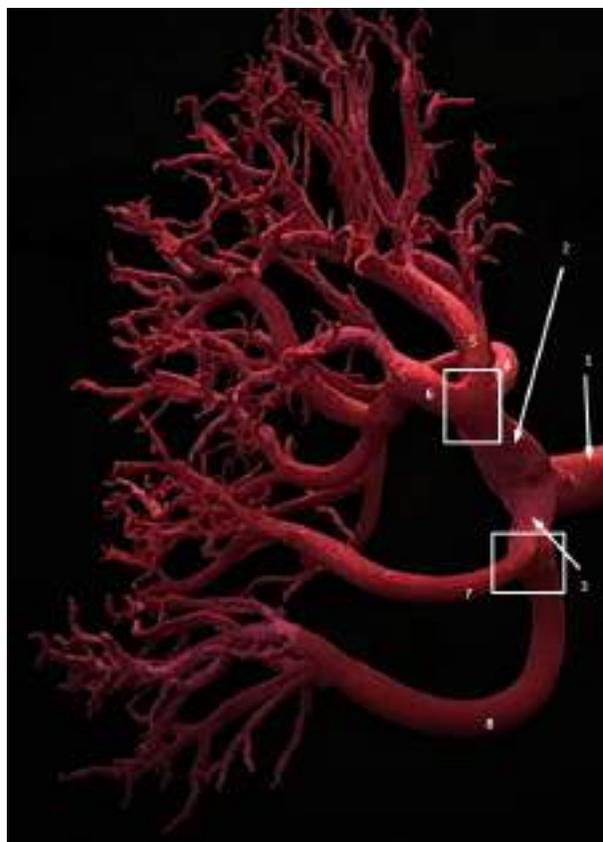


Figure 2. Corrosive preparation of the arterial vessels of the kidney (male, 32 years old): 1) renal artery; 2) superior pole artery; 3) lower polar artery; 4-8) segmental arteries.

- 2.1) four varieties of the division of *A. renalis* into three branches: 1. *A. renalis* branched against the frontal and horizontal plane into ventral, dorsal and superior polar branches (15 preparations, 12.9 %); 2. *A. renalis* branched against the frontal and horizontal plane into ventral, dorsal, and inferior polar branches (11 preparations, 9.5 %); 3. *A. renalis* branched against the frontal planes into two ventral and one dorsal branch (6 preparations, 5.1 %); 4. *A. renalis* branched into the superior polar, central, and inferior polar branches (3 preparations, 2.5 %).
- 3) for subsequent topographic and anatomical analysis, the most numerous groups of CPHKAS were selected (63 preparations, 54.3 %), in which *A. renalis* branched into ventral and dorsal branches against the frontal plane.
- 4) In the selected CPHKAS group (n=63), two types of division of *A. renalis* (I) into ventral and dorsal branches (II) against the kidney hilum were established: in the 1st variant, *A. renalis* branched at the kidney hilum, i.e., intrarenally (19 preparations out of 63, 30 %); and in the 2nd variant, at a distance from the kidney hilum, i.e. extrarenally (44 preparations out of 63, 70 %).
- 5) for subsequent topographic and anatomical analysis, according to previous studies (22), out of 63 preparations with division variant *A. renalis* (I) to the ventral and dorsal branches (II), a group of CPHKAS with the most common type of intra-organ branching of the arteries of the 2nd and 3rd orders (29 preparations, 46.2 %), when the ventral artery of the 2nd order branched in a loose type on average into $(X \pm m) 4 \pm 1$ arteries of the 3rd order, and the dorsal one according to the magistral type on average into $(X \pm m) 3 \pm 1$ artery of the 3rd order.

This type of intra-organ branching of the arteries of the 2nd and 3rd order was found in the right kidney in 7.3 % of men and 4.5 % of women and the left kidney in 6.2 % of men and 5.4 % of women, with $p < 0.05$.

- 6) In the selected group of 29 preparations of CPHKAS, the level organization of the links of the renal arteries was systematized (Figure 3): the 1st link being *A. renalis* and the 2nd link

the zonal arteries (*A. ventralis* and *A. dorsalis*). The system of each zonal artery had its own branching characteristics in accordance with the CPHKAS group selected and described in paragraph 5. The ventral artery (II) had a dispersal type of branching and was divided on average into $(X \pm m) 4 \pm 1$ arteries of the 3rd link, *A. interlobares* – 1 (III), which were distributed in the parenchyma of the ventral half of the kidney and the area of its poles. Subsequently, each of the *A. interlobares* – 1 coming from *A. ventralis* branched on average into $(X \pm m) 2 \pm 1$ artery of the 4th link, *A. interlobares* – 2 (IV), which in turn were divided into arcuate arteries of the 5th link in the cortico-medullary zone, *A. arcuatae* (V). Interlobular arteries of the 6th link, *A. interlobulares* (VI), diverged from the arcuate arteries (V) into the cortical substance of the kidney.

The dorsal zonal artery (II) had a magistral type of branching and was divided in the parenchyma of the central zone of the dorsal half of the kidney into an average of $(X \pm m) 3 \pm 1$ artery of the 3rd link, *A. interlobares* – 1 (III), which in turn branched in the cortico-medullary zone into arcuate arteries, *A. arcuatae* (IV). Interlobular arteries, *A. interlobulares* (V), branched off from the arteries of the 4th link in the cortical substance of the kidney.

Summing up, the level organization of the links in the renal arteries can be systematized as follows: with a loose type of branching, the hierarchy of the renal artery is represented by six links – *A. renalis* (I), *A. zonal* (II), *A. interlobares* – 1 (III), *A. interlobares* – 2 (IV), *A. arcuatae* (V), and *A. interlobulares* (VI) and with the magistral type – five links – *A. renalis* (I), *A. zonal* (II), *A. interlobares* (III), *A. arcuatae* (IV), and *A. interlobulares* (V).

- 7) In total, when *A. renalis* (I) branched into ventral and dorsal branches (II) with dispersal and magistral type of branching, the number of vessels of the 3rd order (III) averaged $(X \pm m) 7 \pm 1$, and of the 4th order (IV), $(X \pm m) 12 \pm 2$. From the presented data it can be concluded that the segmental arteries are *A. interlobares* – 1 (III), the number of which is on average $(X \pm m) 7 \pm 1$. The analysis found that pools on average $(X \pm m)$ from 1 to 3 segmental

arteries can be distributed in one segment of the kidney, at $p \leq 0.05$.

1st link	A. renalis	
2nd link	A. ventralis	A. dorsalis
	↓ dispersal branching type	↓ magistral branching type
3rd link	A. interlobares – 1	A. interlobares – 1
	↓	↓
4th link	A. interlobares – 2	A. arcuatae
	↓	↓
5th link	A. arcuatae	A. interlobulares
	↓	
6th link	A. interlobulares	

Figure 3. Level organization of renal artery links.

8) Subsequently, the sources of blood supply to the kidney segments were analyzed according to the generally accepted five-segment concept of the kidney structure. In the studied group of preparations of arterial vessels of the human kidney (29 preparations), four variants of blood supply of the superior polar segment and three variants of blood supply of the inferior polar segment, according to the 1st variant of blood supply of the superior-anterior, inferior-anterior, and posterior segments were identified (Table 1). The blood supply of the superior and inferior anterior segments involved the 1st segmental artery, A. interlobares – 1 (III), which originated from A. ventralis (II). Blood supply to the posterior segment was carried out through the 1st segmental artery, A. interlobares – 1 (III), branching off from A. dorsalis (II).

Table 1

Variant anatomy of blood supply sources of five kidney segments

Segments	Sources of segmental arteries
Superior polar segment	Variant 1: ventral artery system (41.2 %).
	Variant 2: ventral and dorsal artery system (32.3 %).
	Variant 3: the system of the main renal artery (21.2 %).
	Variant 4: dorsal artery system (5.3 %).
Superior-anterior segment	ventral artery system (100 %)
Inferior-anterior segment	ventral artery system (100 %)
Posterior segment	dorsal artery system (100 %)
Inferior polar segment	Variant 1: ventral artery system (68.3 %).
	Variant 2: the ventral and dorsal artery system (27.4 %).
	Variant 3: the system of the main renal artery (4.3 %).

Blood supply variants for the superior polar segment

In the studied group of preparations of arterial vessels of the human kidney (29 preparations), where the ventral artery branches according to the dispersal type, and the dorsal artery branches according to the magistral type, four variants of blood supply to the superior polar segment were identified (Table 2). In the 1st variant (41.2 % of cases, with $p < 0.05$), the blood supply to the superior polar segment was carried out by the 1st segmental artery, A. interlobares – 1 (III), branching from A. ventralis (II). The presented interlobular artery branched mainly in the ventral

half of the superior pole of the kidney and to a lesser extent in the dorsal half. In the 2nd variant (32.3 % of cases, with $p < 0.05$), two segmental arteries participated in the blood supply of the superior polar segment, one of which branched from A. ventralis (II), and the other one from A. dorsalis (II). In the presented type A. interlobares – 1 (III) formed two halves of the blood supply of the superior polar segment, the ventral and dorsal ones, respectively. In the 3rd variant (21.2 % of cases, with $p < 0.05$), the blood supply to the superior polar segment was carried out by the 1st segmental artery branching from A. renalis (I). In the 4th variant (5.3 % of cases, with $p < 0.05$), the blood supply of the segment was performed

through the 1st segmental artery branching from A. dorsalis (II). The presented interlobular artery branched mainly in the dorsal half of the superior

pole of the kidney and to a lesser extent in the ventral half.

Table 2
Blood supply variants for the superior polar segment

Variant 1	Variant 2	Variant 3	Variant 4
41.2 % of cases	32.3 % of cases	21.2 % of cases	5.3 % of cases
A. ventralis (II)	A. ventralis (II)	A. renalis (I)	A. dorsalis (II)
↓	↓	↓	↓
1 A. interlobares – 1 (III)	1 A. interlobares – 1 (III)	1 artery	1 A. interlobares – 1 (III)
↓	superior polar segment	↓	↓
superior polar segment	↑	superior polar segment	superior polar segment
	1 A. interlobares – 1 (III)		
	↑		
	A. dorsalis (II)		

Blood supply variants for the inferior polar segment

In the studied group of preparations of arterial vessels of the human kidney (29 preparations), where the ventral artery branches according to the dispersal type, and the dorsal one branches according to the magistral type, three variants of blood supply to the superior polar segment were identified (Table 3). In the 1st variant (68.3 % of cases, with $p < 0.05$), the blood supply to the inferior polar segment was carried out through the 1st segmental artery, A. interlobares – 1 (III), branching from A. ventralis (II). In the presented variant, the interlobular artery branched mostly in the ventral and to a lesser extent in the dorsal part

of the inferior pole of the kidney. In the 2nd variant (27.4 % of cases, with $p < 0.05$), two segmental arteries, A. interlobares – 1 (III) participated in the blood supply of the inferior polar segment, one of which branched from A. ventralis (II), and the other one from A. dorsalis (II). In the presented type, the interlobular artery branching from A. ventralis (II) supplied the ventral and dorsal halves of the inferior polar segment; and the interlobular artery branching from A. dorsalis (II) supplied blood to the posterior parts of the inferior polar segment. In the 3rd variant (4.3 % of cases, with $p < 0.05$), the blood supply to the inferior polar segment was carried out through the 1st segmental artery, A. interlobares – 1 (III), branching from A. renalis (I).

Table 3
Blood supply variants for the inferior polar segment

Variant 1	Variant 2	Variant 3
68.3 % of cases	27.4 % of cases	4.3 % of cases
A. ventralis (II)	A. ventralis (II)	A. renalis (I)
↓	↓	↓
1 A. interlobares – 1 (III)	1 A. interlobares – 1 (III)	1 artery
↓	inferior polar segment	↓
inferior polar segment	↑	inferior polar segment
	1 A. interlobares – 1 (III)	
	↑	
	A. dorsalis (II)	

DISCUSSION

The stage-by-stage topographic and anatomical analysis demonstrated the following most common variant of branching of the links in the arterial bed of the kidney: 1) dichotomous (70 %, 81/116) division of A. renalis (I) to the ventral and dorsal branches (II) (54.3 %, 63/116) at a distance from the hilum of the kidney (70 %, 44/63). In the study by Bouzouita et al. (23), the division of A. renalis (I) into the ventral and dorsal branches (II) was found in 95.7 % of cases (n=68/71); in the study by Daescu et al. (24), in 70 % of cases (n=42/60); in the work by Macchi et al. (19), in 66.6 % of cases (n=10/15). In the study by Daescu et al. (24), the separation of A. renalis (I) at a distance from the hilum of the kidney was observed in 81.67 % of cases; in the hilum of the kidney in 10 % of cases; inside the sinuses in 8.33 % of cases (n=60). 2) The most common type of intra-organ branching of the arteries of the 2nd and 3rd orders was when the ventral artery (II) branched according to the dispersal type, and the dorsal one (II) branched according to the magistral type (46.2 %, 29/63).

The calculation found that with the dispersal type of branching in the arteries of the 2nd order, a greater number of segmental arteries were found than in the magistral (4 ± 1 and 3 ± 1 ($X \pm m$), respectively). In addition, with a loose type of branching, the hierarchy of the renal artery was represented by six links, and the magistral type by five links. For any type of branching, the segmental arteries correspond to the interlobular arteries (III), the number of which equals on average ($X \pm m$) 7 ± 1 . The presented data are comparable with the study by Macchi et al. (25), indicating 6.3 (range 4-8) segmental arteries, which, according to the authors, are from 7.3 segments (range 5-9).

The analysis found that pools on average ($X \pm m$) from 1 to 3 segmental arteries can be distributed in one segment of the kidney, at $p \leq 0.05$. Various studies point to a similar variant of multiple vascularization, in which one segment is supplied with blood by a segmental artery, which is the main contradiction to the generally accepted five-segment concept of the structure of the arterial bed of the kidney (9, 19). In the study by Macchi et al. (19), multiple vascularization

was observed in 66.6 % of cases (n=10/15): several arteries fed the upper pole segment in 3/15 cases, the upper anterior – in 5/15 cases, the lower anterior – in 6/15 cases, and lower pole – in 2/15 cases.

In the course of comparing the results of this study with the generally accepted concept of a five-segment structure of the kidney, we found that in the CPHKAS group under study (n=29), the blood supply to the upper anterior, lower anterior, and posterior segments is carried out through the 1st interlobar (III)/segmental artery originating from the ventral artery system (II) on the way to the upper anterior and lower anterior segments and from the dorsal artery (II) on the way to the posterior segment.

The pole segments had different variants of blood supply. Most often, the upper pole segment was supplied with blood by the 1st segmental artery, departing from A. ventralis (II), less often by the 1st segmental artery extending from A. renalis (I) (21.2 %) or A. dorsalis (II) (5.3 %). The inferior pole segment was also predominantly supplied with blood by the 1st segmental artery from A. ventralis (II) (68.3 %), less often using the 1st segmental artery extending from A. renalis (I) (4.3 %). Several sources of blood supply to the pole segments (from the system of the ventral and dorsal arteries) were found in 32.3 % of cases for the upper pole segment and 27.4 % of cases for the lower pole segment.

In the study by Mishra et al. (26), four sources of the superior segmental artery were identified: ventral artery 40 % (20/50), middle segmental artery 28 % (14/50), apical segmental artery 20 % (10/50), and dorsal artery 10 % (5/50); in one case the superior segmental artery was absent. In another study by Rani et al. (n=40), a variant of the structure of the arterial bed of the kidney, similar to the one selected by us, was examined, when A. renalis (I) branched into ventral and dorsal branches (II), were subsequently the ventral branch (II) gave off the apical, superior, middle, and inferior segmental branches, while the dorsal (II) continued as the posterior segmental artery; the type of branching of the arteries of the 2nd order (main or loose) is not specified. The authors point to variations in the origin of the apical segmental artery (60 %, 24/40), it originated from a common trunk together with the superior segmental artery; in 40 % (16/40), it branched

off independently from the main renal artery); as well as variations in the origin of the inferior segmental artery (50 %, 20/40), it originated from a common trunk together with the middle segmental artery; in 45 % (18/40), it branched independently from the main renal artery (27).

As a result of the study, it can be concluded that the variational anatomy of the kidney segments is determined primarily by the division of the magistral renal artery (di- or trichotomy), as well as the type of branching of its intraorgan branches (magistral or loose). Each segmental artery has its own origin, localization, and arterial basin.

CONCLUSION

According to our study of the most common variant of branching in the arterial bed of the kidney in the existing cohort (separation of A. renalis (I) into ventral and dorsal branches (II), where the ventral artery has a scattering type of branching, and the dorsal (II) – magistral) and when comparing the obtained results with the works of various authors, it can be concluded that a revision of the generally accepted five-segment concept of the structure of the arterial bed of the kidney is necessary due to the presence of variants with multiple vascularizations of one segment, as well as variations in the structure and sources of segmental arteries.

Due to the prevalence of the use of imaging diagnostic methods and the extensive use of partial nephrectomies, the ideas about variations in the structure of the arterial bed of the kidney are known. However, a consensus revision and modification of the generally accepted five-segment concept of the structure of the arterial bed of the kidney with the approval of the general anatomical nomenclature of atypical variants of the angioarchitectonics of the kidney are still relevant.

ACKNOWLEDGMENTS

The article was published as part of the implementation of the Russian Foundation of Fundamental Research (RFBR) grant under agreement No. 20-315-90008/20.

REFERENCES

1. Keln AA, Schmidt SS, Kupchin AV, Berdichevsky BA. Aktivnoye nablyudeniye opukholey pochki, nakaplivayushchikh kontrastnoye veshchestvo (Active monitoring of contrast-accumulating kidney tumours). *Urol. Herald.* 2020;8(4):53-61.
2. Merabishvili VM, Poltorackiy AN, Nosov AK, Artem'eva AS, Merabishvili EN. Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi v Rossii. Rak pochki (zabolevayemost, smertnost, dostovernost ucheta, odnogodichnaya i pogodichnaya letalnost, gistologicheskaya struktura). Chast 1 (The state of oncology care in Russia. Kidney cancer (morbidity, mortality, index of accuracy, one-year and year-by-year mortality, histological structure). Part 1). *Cancer Urol.* 2021;17(2):182-194.
3. Yamshchikov ON, Emelyanova NV, Zagorodnova DS. Sovremennyye metody luchevoy diagnostiki novoobrazovaniy pochki (obzor literatury) (Modern methods of radiological diagnosis of kidney neoplasms (literature review)). *Meditcina i fizicheskaya kultura: nauka i praktika.* 2021;3(1):14-22.
4. Askerova AN, Stepanova YA, Zotikov AE, Ivandaev AS, Karmazanovskii GG. Arteriovenoznye malformatsii pochek: Diagnostika i lechenie (Arteriovenous malformations of the kidneys: Diagnosis and treatment). *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2019;5:73-83.
5. Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, Kaouk JH, Kutikov A, Macchi V, et al. A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy. *Eur Urol.* 2015;68(6):980-992.
6. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol.* 2015;67(5):913-924.
7. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol.* 2019;75(5):799-810.
8. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):735-740.
9. Borojeni S, Borojeni A, Panayotopoulos P, Bouvier A, Aubé C, Azzouzi AR, et al. Study of renal and kidney tumor vascularization using data from preoperative three-dimensional arteriography prior to partial nephrectomy. *Eur Urol Focus.* 2020;6(1):112-121.
10. Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dinamika zabolevayemosti zlokachestvennymi novoobra-

- zovaniyami i smertnosti ot nikh v Rossii (Dynamics of the incidence of malignant neoplasms and mortality from them in Russia). *Voprosy onkologii*. 2018;64(5):578-591.
11. Mamedkasimov NA. Sposoby gemostaza pri laparoskopicheskikh organosokhranyayushchikh operatsiyakh po povodu raka pochki (Methods of hemostasis in laparoscopic organ-preserving operations for kidney cancer) (PhD thesis). (Moscow (Russia)): I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 2020:148.
 12. Kit OI, Dimitriadi SN, Frantsiants EM, Ushakova ND. Organosokhranyayushchiye operatsii v lechenii lokalizovannogo raka pochki: (kliniko-eksperimentalnoye issledovaniye) (Organ-preserving operations in the treatment of localized kidney cancer: (clinical and experimental study). Rostov-on-Don: Rostov State Economic University; 2018. 251 p.
 13. Shao P, Tang L, Li P, Xu Y, Qin C, Cao Q, et al. Application of a vasculature model and standardization of the renal hilar approach in laparoscopic partial nephrectomy for precise segmental artery clamping. *Eur Urol*. 2013;63(6):1072-1081.
 14. Alyaev YuG, Ternovoy SK, Khokhlachev SB, Akhvlediani ND, Nagorny MN, Fiev DN. Kompyuternoe modelirovanie v planirovanii organosokhranyayushchikh operatsii po povodu opukholi pochek (Computer simulation in planning organ-preserving operations for kidney tumors). *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2010;5(4):29-35.
 15. Glybochko PV, Alyaev YuG, Dzeranov NK, Khozylachev SB, Fiev DN, Petrovsky NV. Virtualnoe planirovanie organosokhranyayushchikh operatsii pri opukholi pochki (Virtual planning of organ-preserving surgeries for kidney tumors). *Meditsinskii vestnik Bashkortostana*. 2013;8(2):256-260.
 16. Kafarov E.S. Variantnaya anatomiya pochechnoy arterii i yeye vetvey (Variant anatomy of the renal artery and its branches) (PhD thesis). (Volgograd (Russia)): Volgograd State Medical University; 2004.
 17. Sapin MR, Bilich GL. *Anatomiya cheloveka (Human anatomy): A textbook in 3 vols. 3rd corr. edn. Vol. 1, Vol. 2, Vol. 3.* Moscow: GEOTAR-Media; 2007.
 18. Netter F. *Atlas anatomii cheloveka (Atlas of human anatomy)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007.
 19. Macchi V, Crestani A, Porzionato A, Sfriso MM, Morra A, Rossanese M, et al. Anatomical study of renal arterial vasculature and its potential impact on partial nephrectomy. *BJU Int*. 2017;120(1):83-91.
 20. Ng CK, Gill IS, Patil MB, Hung AJ, Berger AK, de Castro Abreu AL, et al. Anatomic renal artery branch microdissection to facilitate zero-ischemia partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2012;61(1):67-74.
 21. Gill IS, Patil MB, Abreu AL. Zero ischemia anatomical partial nephrectomy: A novel approach. *J Urol*. 2012;187:807-814.
 22. Vagabov IU, Zenin OK, Kafarov ES. Trekhmernyy strukturnyy analiz variantov deleniya arterial'nogo rusla pochki cheloveka (Three-dimensional structural analysis of variants of division of the arterial bed of the human kidney). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki*. 2020;3(55):48-57.
 23. Bouzouita A, Saadi A, Hermi A, Chakroun M, Bouchiba N, Allouche M, et al. Cadaveric study of arterial renal anatomy and its surgical implications in partial nephrectomy. *Surg Radiol Anat*. 2021;43(9):1449-1459.
 24. Dăescu E, Zăhoi DE, Motoc A, Alexa A, Baderca F, Enache A. Morphological variability of the renal artery branching pattern: a brief review and an anatomical study. *Rom J Morphol Embryol*. 2012;53(2):287-291.
 25. Macchi V, Picardi EEE, Porzionato A, Morra A, Ficarra V, Loukas M, et al. Integration of anatomical and radiological analysis suggests more segments in the human kidney. *Clin Anat*. 2019;32(1):46-52.
 26. Mishra GP, Bhatnagar S, Singh B. Anatomical variations of upper segmental renal artery and clinical significance. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(8):AC01-3.
 27. Rani N, Singh S, Dhar P, Kumar R. Surgical importance of arterial segments of human kidneys: An angiography and corrosion cast study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(3):1-3.

COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal

COVID-19 and placenta: Histopathological and maternal fetal features

David Martín Del Campo ¹, Carlos Cabrera Lozada ², Pedro Faneite ³, Carlos Cabrera Figallo ⁴, Jeiv Gómez ⁵

RESUMEN

La infección por COVID-19 es de reciente aparición, por lo que son escasos los datos sobre la presentación clínica durante el embarazo y los resultados perinatales. Los tipos de células de la placenta que expresan ECA2 son el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto de las vellosidades coriónicas, las células del estroma decidual, las células perivasculares deciduales y las células del músculo liso vascular y endotelial. Los hallazgos histopatológicos reportan afectación placentaria en todos los trimestres. La intervillositis histiocítica crónica y necrosis del trofoblasto es un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, de transmisión vertical viral e infringir la barrera materno-fetal. La tasa de éxito de la infección viral transplacentaria (transmisión intrauterina) al feto parece ser baja. El cerebro fetal durante el

segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, transmisión intrauterina, placenta, feto.

SUMMARY

COVID-19 infection is novel, so data on clinical presentation during pregnancy and perinatal outcomes are scarce. The types of cells in the placenta that express ECA2 are the syncytiotrophoblast and cytotrophoblast in chorionic villi, decidual stromal cells, perivascular decidual cells, and endothelial and vascular smooth muscle cells. Histopathological findings report placental involvement in all trimesters. Chronic histiocytic intervillositis and trophoblast

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.6>

ORCID: 0000-0001-9316-6365¹
ORCID: 0000-0002-3133-5183²
ORCID: 0000-0003-1924-7663³
ORCID: 0000-0003-2184-0888⁴
ORCID: 0000-0003-4833-5160⁵

¹M.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Coordinador de Sala de Partos y Perinatología, Clínica El Ávila. Profesor invitado del programa de especialización en Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 30 de julio 2022
Aceptado: 18 de agosto 2022

²M.D., PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Academia Nacional de Medicina.

³M.D., PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Individuo de Número Academia Nacional de Medicina.

⁴M.D. Especialista en Anatomía Patológica. Universidad Central de Venezuela.

⁵M.D. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Autor responsable: Carlos Cabrera Lozada.
E-mail: carloscabreralozada@gmail.com

necrosis are risk factors for placental infection by SARS-CoV-2, viral vertical transmission, and trespassing the maternal-fetal barrier. The success rate of transplacental viral infection (intrauterine transmission) to the fetus appears to be low. The fetal brain during the second and third trimesters of pregnancy may be vulnerable to SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, intrauterine transmission, placenta, fetus.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), se detectó por primera vez a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China. El agente etiológico se aisló e identificó con éxito como un beta-coronavirus, oficialmente designado como virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (1). La aparición y la rápida propagación del SARS-CoV-2 a través de la transmisión sostenida de persona a persona, representan una terrible amenaza sanitaria para la humanidad. La COVID-19 fue declarada la quinta pandemia documentada, el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2).

Pese a ser una enfermedad de aparición relativamente reciente, se genera información científica a un ritmo acelerado de datos sobre la presentación clínica durante el embarazo, los resultados perinatales y la atención obstétrica por la infección por COVID-19, con asociación a mayor riesgo de ingreso a unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica en comparación con la mujer no gestante, aunque permanece la incertidumbre sobre el impacto a nivel fetal (3). El SARS-CoV-2 es un virus de ARN, grande, esférico y cubierto con un genoma de aproximadamente 30 kilobase (kb) de longitud. Existen cuatro proteínas estructurales principales que forman la partícula del virus: la proteína espiga (S), la proteína de la membrana (M), la proteína de la envoltura (E) y la proteína de la nucleocápside (N). La única proteína estructural, la proteína de espiga (S), que está presente en abundancia en la superficie del virus, es quien juega un papel clave en su patogenia (4).

La placenta, órgano transitorio durante la gestación, se ha demostrado que puede ser afectada por este virus (5). La barrera placentaria está conformada por las vellosidades terminales, impidiendo la mezcla de sangre materno-fetal y el intercambio entre madre-feto se hace a través de ella por diferentes mecanismos. El trofoblasto es el responsable de la separación entre el capilar fetal y el espacio intervelloso. Según va evolucionando el embarazo varía el grosor de la barrera, progresivamente adelgazándose hacia el final del embarazo a expensas de la desaparición progresiva del citotrofoblasto, que se inicia desde la semana 16, permaneciendo a partir del tercer trimestre solamente el sinciotrofoblasto y con escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad. En tal sentido, el sinciotrofoblasto, así como las células *Natural Killer* (NK), los macrófagos y los linfocitos ubicados en la interfaz materno-fetal formaran una defensa fuerte y controlada contra patógenos invasores (6-12).

Las células de Hofbauer constituyen un grupo heterogéneo de macrófagos inmunológicamente activos que han estado implicados en infecciones transplacentarias, incluyendo agentes virales como el virus del Zika y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aunque su rol en la infección placentaria por SARS-CoV-2 y en la transmisión vertical aún es desconocido, con ausencia de evidencia de afectación por el virus (6).

Se ha reportado que un número pequeño de neonatos nacidos de mujeres infectadas por el SARS-CoV-2 se infectan por vía transplacentaria intrauterina, dirigida principalmente al sinciotrofoblasto, rara vez a las células endoteliales, en asociación a anomalías placentarias inusuales, con los receptores involucrados en estudio, si bien se ha relacionado principalmente con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) y la neuropilina-1 (NRP-1) (6-8).

El SARS-CoV-2, al igual que sus predecesores, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 1 (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), es altamente patógeno y letal, causa neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), falla multiorgánica, muerte y provoca cambios inflamatorios y vasculares en la placenta (13-15). Los exámenes

inmunohistoquímicos e histopatológicos del tejido placentario de pacientes con la COVID-19 pueden proporcionar información valiosa sobre la progresión fetal y el resultado neonatal (13, 14). Sin embargo, estos estudios son actualmente muy limitados. La patología placentaria causada por SARS-CoV-2 se puede detectar aun en mujeres asintomáticas, mientras que la penetración focal de la barrera placentaria no siempre se asocia con la transmisión de la infección a la descendencia (14).

Los datos epidemiológicos recientes sugieren que las tasas de mortalidad materna y las complicaciones del embarazo, como el aborto espontáneo o la muerte fetal intrauterina y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), no son tan prevalentes en los casos de COVID-19 en comparación con los casos de infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Sin embargo, la reciente evidencia demuestra un aumento de las tasas de parto prematuro en la COVID-19, con informes que muestran altos porcentajes en embarazos complicados por esta enfermedad que van del 23,8 % al 39 % (15-17).

La pandemia ocasionada por la infección por SARS-CoV-2 ha tomado por sorpresa a los médicos, y trajo especial preocupación entre los obstetras, ya que se comporta como ninguna otra infección respiratoria y además los pulmones no son los únicos órganos afectados existiendo una creciente evidencia de que la infección por COVID-19 provoca lesiones en la placenta (15-20). Curiosamente, a pesar de la creciente evidencia molecular y ultraestructural del SARS-CoV-2 en las placentas de madres positivas para COVID-19, no se ha informado de ningún efecto teratogénico de la infección por COVID-19 en el recién nacido y se han reportado solo un 8 % de recién nacidos de madres con la COVID-19, que dieron positivo para SARS-CoV-2, lo que plantea una pregunta importante sobre la tasa de éxito de la infección viral transplacentaria (transmisión intrauterina) al feto, y los mecanismos de respuesta inmunitaria placentaria (18-20). Los recién nacidos en su gran mayoría no han manifestado enfermedad inducida por el virus (21).

Como en otras infecciones víricas, la infección materna no equivale a una infección placentaria (20,21). Asimismo, la evidencia

de infección viral placentaria no garantiza la transmisión vertical intrauterina al feto (11-25). Se conoce que existe una replicación activa del virus en la placenta (20-26). Sin embargo, el mecanismo involucrado para evitar que este virus altamente infeccioso llegue al feto aún no está claro (14, 20-26). Las posibilidades incluyen la interfaz materno-fetal de la placenta que actúa como una fuerte barrera contra la infección o la ausencia de vías/receptores específicos que permitan la transmisión viral efectiva. (14,23-26)

La placenta humana tiene una barrera inmunológica para el ingreso de patógenos, además de mantener la tolerancia inmune hacia las células fetales. Pareciera que el sistema inmunológico innato juega un papel importante en la protección fetal y de los recién nacidos contra el virus SARS-CoV-2 (21). La placenta contiene las vellosidades coriónicas que están formadas por tejidos maternos y fetales y cumplen dos funciones principales: nutrir y proteger al feto. Estas vellosidades están recubiertas por una capa celular, el sincitiotrofoblasto multinucleado y no proliferativo, que se forma y mantiene mediante la fusión de una capa interna de células progenitoras proliferativas, llamadas citotrofoblasto (20,21).

El núcleo de las vellosidades coriónicas contiene varios tipos de células, que incluyen células inmunitarias, como las células de Hofbauer adyacentes a los capilares fetales, fibroblastos, células endoteliales fetales y células madre estromales (MSC). Es importante destacar que el sincitiotrofoblasto, incluso estando en contacto directo con la sangre materna, no contiene uniones intercelulares previniendo así la entrada de patógenos de la sangre materna, pero su disrupción puede ser modulada por señales inflamatorias o aprovechada por patógenos. La membrana basal del trofoblasto crea también una barrera física adicional en contra de los patógenos (20,22,23).

La decidua basal, que es el componente materno del interfaz materno fetal, contiene diversas células inmunitarias que pertenecen al sistema inmunitario innato, incluidas las células NK (70 %), los macrófagos deciduales (15 %) y las células T CD4 (15 %) (24). Tomados en conjunto, el sistema inmunológico innato, la barrera estructural, así como la interacción entre las células inmunes deciduales y los trofoblastos

extravellosos fetales, pueden desempeñar un papel en los mecanismos de protección placentaria contra la invasión viral del SARS-CoV-2 (25).

Para un diagnóstico y una confirmación indudable de la infección transplacentaria por SARS-CoV-2 se requiere la detección de ARN viral en la placenta, líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto, muestras de sangre o tisulares de cordón o neonatales (<24h), o la demostración de partículas virales por microscopía electrónica, inmunohistoquímica o método de hibridación *in situ* en tejidos feto-placentarios⁶(26). Mediante microscopía electrónica de la placenta de una paciente COVID-19 positiva se han descubierto viriones de SARS-CoV-2 en el citoplasma de sincitiotrofoblastos, a pesar de que el neonato dio negativo en la prueba de COVID-19 (26). Aún no se ha confirmado la utilidad de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y la especificidad de las pruebas de IgM es cuestionable, debido a la alta tasa de falsos positivos (27,28).

Alternativamente, las pruebas de carga viral en el plasma materno y fetal (viremia), en lugar de un frotis nasofaríngeo, pueden ser útiles para determinar si el riesgo de transmisión se correlaciona positivamente con la carga viral materna, además de ayudar a estimar la tasa de transmisión con mayor precisión. El examen de la placenta puede proporcionar información valiosa que demostraría ser esencial para mejorar nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad e identificar las causas subyacentes de los resultados adversos del embarazo (29). Debido a la novedad de la COVID-19, desde finales del 2020 es que se han informado los cambios histomorfológicos y ultraestructurales en las placentas de mujeres positivas al SARS-CoV-2, algunos limitados a informes aislados o escasas series de casos. Es necesario investigar los efectos de la COVID-19 sobre la placenta y los resultados del embarazo.

El ECA2 es una metaloproteasa de zinc adherida a la membrana celular. La función principal de la ECA2 es la regulación de la presión arterial, catalizando la hidrólisis de angiotensina I a angiotensina II. En particular, cada vez hay mayor evidencia que el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose a este receptor presente en la membrana celular, facilitada por

la serina proteasa transmembrana de proteína S de tipo II, (TMPRSS2) (30). Este se encuentra en la mayoría de los órganos, como el corazón, los pulmones, los riñones, los vasos, el cerebro y otros, incluida la placenta (31). Los tipos de células de la placenta que expresan ECA2 son el sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto en las vellosidades coriónicas, las células del estroma decidual, las células perivasculares deciduales y las células endoteliales y del músculo liso vascular. TMPRSS2 fue débilmente expresado en el endotelio vellosos, sin evidenciarse en placentas normales a término (8,32).

La abundante coexpresión del receptor viral en el ECA2 y TMPRSS2 de la placenta, teóricamente puede aumentar la vulnerabilidad de esta y posiblemente del feto a la infección por SARS-CoV-2 (30). Aunque los trastornos hipertensivos del embarazo a menudo se asocian con procesos inflamatorios en la placenta, no se ha encontrado asociación con ningún cambio en la expresión de ECA2 o TMPRSS2 en la decidua o la placenta debido a este virus (33). Estudios han demostrado que la expresión placentaria de ECA2 y TMPRSS2 es relativamente alta en el primer trimestre del embarazo (7-9 semanas) con una disminución significativa en las muestras recolectadas durante el segundo trimestre (16-18 semanas), tercer trimestre (26-31 semanas) y a término (33).

Complementando los estudios con el receptor ECA2, existen trabajos relacionados con los polímeros del citoesqueleto celular, tratando de comprender las funciones de las diferentes proteínas de los filamentos intermedios (IF) en varias células huésped durante la infección por SARS-CoV-2. Particularmente, dado que la vimentina podría actuar como el correceptor en la entrada del SARS-CoV-2, será esencial investigar si las proteínas de IF funcionan universalmente como un potencial co-receptor del coronavirus (34-36).

Recientemente se demostró que la NRP-1, un miembro de una familia de proteínas catalíticas y de señalización, sirve como un factor de entrada y potencia la infectividad del SARS-CoV-2 *in vitro*, aunque no está claro si la NRP-1 permite la unión y la endocitosis mediada por receptores en pacientes infectados. La NRP-1 es abundante en el epitelio respiratorio y olfatorio, lo que

puede explicar la infectividad del SARS-CoV-2 en estos epitelios, así como la posible ruta de propagación a través del bulbo olfatorio y en el SNC (37). En el feto la expresión del gen NRP-1 puede asegurar la morfogénesis apropiada del eje hipotalámico-hipofisiario, especialmente el núcleo paraventricular del hipotálamo y prevenir el retraso del crecimiento (RCIU). Estos datos pueden ser relevantes y ameritarán más estudios a futuro, en relación con los posibles efectos deletéreos del SARS-CoV-2 en el feto, especialmente a nivel del cerebro (38-40).

La patología de la placenta, el cordón o las membranas se atribuye como causa o contribuyente a la morbi-mortalidad fetal con la COVID-19 y se ha encontrado que los protocolos de anatomía patológica de la placenta variaban entre instituciones y se expresaban diferentes definiciones de lesiones placentarias. Actualmente existe la Declaración de Consenso de Placenta de Amsterdam (29), que implementa la terminología correcta, estandarizada y las descripciones microscópicas para la mal perfusión vascular materna (MVM), la mal perfusión vascular fetal (MVF), la maduración vellosa retrasada, los patrones de infección intrauterina ascendente y las vellosidades de etiología desconocida.

2. I TRIMESTRE

Los estudios y reportes placentarios en relación con el SARS-CoV-2 han sido mayormente en embarazadas del tercer trimestre. Los organoides tridimensionales de los trofoblastos placentarios del primer trimestre pueden abrir nuevas vías para estudios moleculares detallados sobre la infección por SARS-CoV-2 y las vías moleculares (41).

Ha sido reportado durante la epidemia anterior con SARS-CoV-1 (42), la asociación con enfermedad materna grave, muerte materna y aborto espontáneo. Un 57 % de abortos espontáneos se reportaron presuntamente causados por la dificultad respiratoria aguda relacionada con esta enfermedad. El segundo caso ocurrió en una mujer de 38 años con 7 semanas de gestación y que estuvo expuesta al SARS-CoV-1; avanzó al término interrumpido a las 36 semanas de gestación debido a la ruptura prematura de membranas (RPM) y sufrimiento

fetal, obteniéndose un niño sano. En el momento del parto, las muestras de suero de la madre dieron positivo para anticuerpos contra el SARS-CoV-1, pero las muestras tomadas de sangre del cordón umbilical y placenta fueron negativas. En otro estudio se informó de hallazgos histopatológicos en placentas de madres con SARS durante el primer trimestre del embarazo, encontrándose que las mismas eran normales (42).

En relación con otro coronavirus, durante la epidemia con MERS-CoV, se describieron 2 casos de infección materna, una con infección a las 6 semanas de gestación tuvo un recién nacido (RN) sano a término. No se informó ningún estudio de placenta (42).

En una revisión sistemática (43), pese a la ausencia evidencia de transmisión vertical en el I trimestre de SARS-CoV-2, con el sesgo de 96,5 % de los casos de transmisión vertical reportados en el III trimestre, no se descarta el riesgo de transmisión vertical, recomendando estudios enfocados en el I trimestre con correlación clínica-histológica-serológica.

En el primer trimestre la decidua basal y las células NK deciduales representan la mayoría de las células inmunitarias (~ 70 %), seguidas de los macrófagos deciduales (20 %-25 %) y las células T, incluidas las células T reguladoras (3 %-10 %) (44). La placenta también puede transportar activamente anticuerpos protectores al feto, mediante la expresión de los receptores de IgG FcRn y FcγRIII neonatales en la superficie del sincitiotrofoblasto. Este pasaje transplacentario de la inmunidad humoral materna comienza en la semana 16 de gestación y aumenta durante el curso del embarazo, de modo que, al término, el feto tiene una mayor concentración sérica de IgG derivada de la madre (45). En la placenta del primer trimestre, la ECA2 está inmunolocalizada intensamente en el sincitiotrofoblasto y el estroma vellosa, con niveles más bajos en los citotrofoblastos (33).

A pesar de la ausencia de evidencia de transmisión vertical en el I trimestre (43), los niveles más altos de ARNm de ECA2 placentario, en las primeras etapas del embarazo, plantean la posibilidad de una mayor vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 en la placenta del primer trimestre (46). Los datos clínicos sugieren que no hay evidencia de un aumento en los casos

de aborto espontáneo en pacientes infectadas con SARS-CoV-2 al comienzo del embarazo, muy diferente a lo reportado con las infecciones por SARS-CoV-1 y MERS-CoV con mayores tasas de aborto espontáneo y nacimiento de un niño muerto. Los análisis histopatológicos fueron similares a los que pueden atribuirse a la infección de la placenta por SARS-CoV-2 (42). Un caso reportado de aborto a las 16 semanas en paciente con COVID-19, el examen histopatológico de la placenta reportó numerosos histiocitos dentro de unas pocas vellosidades, relacionadas con la vellositis reactiva específicamente en las vellosidades infectadas, pero sin intervillositis. Se observaron lesiones isquémico-hemorrágicas sin evidencia de infección viral o respuesta inflamatoria fetal. La RT-PCR fue negativa para el SARS-CoV-2 en el hígado y pulmón fetal mostrando la ausencia de transmisión vertical al feto (47,48).

Es probable que la infección por SARS-CoV-2 próxima a la nidación de blastocistos cause fallos en la implantación o abortos espontáneos (43,46-48). La posible explicación de este resultado es menos atribuible a la dificultad pulmonar materna asociada al virus y, en cambio, se explicaría debido a la inflamación sistémica y la interferencia con la señalización molecular del endometrio del trofoectodermo, requerido para la implantación. La COVID-19 a menudo se acompaña de niveles altos de IL-6, IL-8, TNF-alfa y otras citoquinas, además de un estado procoagulativo hostil al desarrollo normal de blastocisto/fetal en el útero.

Se ha identificado receptor ECA2 en el endometrio (Fase secretoria media y tardía) (49). Defectos de implantación embrionaria como la orientación, aposición, acoplamiento e invasión están todos bajo control de citoquinas, cualquier exceso de señalización blastocisto-endometrio temprana pro o antiinflamatoria puede ser suficiente para interrumpir la receptividad decidual o la función endometrial es perjudicial para el resultado del embarazo (50). Durante la pandemia se han suspendido la mayoría de los procedimientos de fertilización asistida, desconociendo la posible afectación teórica del embrión de pacientes infértiles con COVID-19.

Cada vez más se reconoce que la intervillositis crónica se asocia con insuficiencia placentaria y un resultado perinatal deficiente, como RCIU

o muerte fetal, especialmente en el primer trimestre (51).

Ante la ausencia de evidencia de transmisión vertical en el I trimestre, aunque no descartada, no está claro lo que esto pueda causar en el desarrollo fetal o si el cerebro fetal es susceptible a la neuroinvasión del SARS-CoV-2 (43,52).

Dada la baja prevalencia de gestantes con la enfermedad, es en la actualidad cuando se está estudiando el grupo de embarazadas contagiadas en el primer trimestre, recuperadas y con resolución del embarazo al término. Un estudio (53), que tuvo como objetivo determinar los resultados neonatales y placentarios de las mujeres que se recuperaron de la COVID-19 grave durante el primer trimestre, se encontró que las placentas mostraron más calcificaciones, hiperplasia del sinciciotrofoblasto, deposición de fibrina y otras manifestaciones isquémicas crónicas: nudo sincitial vellosito aumentado, vellosidades necróticas fibrinoides, fibras estromales vellosas aumentadas y calcificadas y un denso infiltrado de macrófagos, que son consonos con la invasión de la placenta por el SARS-CoV-2. En estos casos no se encontró trombosis definida, ni corioamnionitis evidente o formación de cuerpos de inclusión de virus. El cordón umbilical y las membranas amnióticas eran normales (53).

La tinción inmunohistoquímica para reconocer ECA2 mostró que, tanto en la placenta como en la decidua, estaban localizados en la membrana y el citoplasma del sinciciotrofoblasto y las células deciduales (53). Los resultados de la prueba RT-PCR del SARS-CoV-2 placentario de todos los casos fueron negativos. A los 3-6 meses después del nacimiento, se conoció la salud de los RN mediante seguimiento telefónico, reportando estar en buenas condiciones. Ninguno de los pacientes mostró malformaciones fetales significativas o hallazgos positivos para virus fetal o placentario. A pesar de ser un estudio con pocos casos, este estudio concluyó que las gestantes infectadas con SARS-CoV-2 en el primer trimestre y los fetos podrían recuperarse adecuadamente.

MOLA HIDATIFORME

La mola hidatiforme es una afección obstétrica relativamente rara producto de un óvulo

fertilizado anormalmente. Se caracteriza por un crecimiento excesivo de la placenta, mientras que el desarrollo embrionario es marcadamente anormal o ausente. Hay dos tipos: completa o parcial. Existe una regulación anómala de interleucinas y una marcada elevación del nivel sérico de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α además de un aumento significativo de la proteína C reactiva en comparación con el embarazo sano, por lo que esto podría explicar la posibilidad de que infecciones bacterianas o virales como el SARS-CoV-2 puedan afectar la implantación del embrión y mediar enfermedad molar en mujeres embarazadas. Los obstetras deben tener presente que hay una cierta probabilidad de ocurrencia de mola entre embarazadas COVID-19 positivas (54).

EMBARAZO ECTÓPICO

Los embarazos ectópicos (EE) tradicionalmente ocurren como resultado de la implantación incorrecta de una gestación temprana, más comúnmente en las trompas de Falopio. El embarazo ectópico roto es una de las principales causas de mortalidad en el primer trimestre de gestación. La tendencia actual del EE es que se diagnostique temprano y si no está roto se trate médicamente con metotrexate (MTX). Los estudios retrospectivos publicados hasta la fecha, reportan una mayor tasa de embarazos ectópicos rotos durante la pandemia de COVID-19, que va desde 2,5-3 hasta 5 veces más que el grupo control (55-58).

Los autores concluyen casi unánimemente como posible explicación, la renuencia de las mujeres a buscar consejo médico y la disminución de la atención médica de rutina del primer trimestre durante la pandemia, resaltando además la presentación en su mayoría de EE rotos (55-58). El tratamiento conservador o expectante con metotrexate es una contraindicación en enfermedad pulmonar activa, puede potencialmente causar inmunosupresión y podría exacerbar la infección por COVID-19. La laparoscopia, con técnicas quirúrgicas adecuadas y equipo de protección personal para reducir el riesgo teórico de transmisión viral, sigue siendo un enfoque mínimamente invasivo razonable para tratar un embarazo ectópico en una paciente que ha

dado positivo en la prueba o sufre la enfermedad de infección por COVID-19.

3. II TRIMESTRE

En experiencias pasadas con infecciones por SARS-CoV-1, se reportaron 5 mujeres después de la semana 24, 4 tuvieron partos pretérminos (80 %) y un 28 % RCIU. Un 57 %-60 % de ingresos a UCI, con una mortalidad materna del 28 %-30 %. Otro caso con 19 semanas, tuvo parto a término; el estudio placentario fue normal y la RT-PCR para placenta, cordón umbilical y líquido amniótico fueron negativos (42).

La patología placentaria del SARS-CoV-1, es similar a la de los pacientes con SARS-CoV-2, en un estudio que incluyó a siete mujeres en el segundo y tercer trimestre, en tres placentas se encontró aumento de la deposición de fibrina intervellosa con una perfusión placentaria reducida y dos mostraron una extensa vasculopatía trombótica fetal (59), siendo pertinente considerar una tríada de la COVID-19 y su afectación placentaria en relación con la inmunidad, la inflamación y la intervención (60).

En relación con el MERS-CoV durante el II o III trimestre. Se reportaron 5 casos de gestantes (20 y 24 a semanas) que ameritaron cuidados intensivos, con 2 muertes maternas y perinatales (42).

Un estudio donde examinaron 16 placentas de pacientes con COVID-19, incluida una placenta del segundo trimestre después de un óbito fetal a las 16 semanas de gestación. En dicha placenta se observó edema vellosa y hematoma retroplacentario. También observaron trombosis, depósitos intramurales de fibrina, cariorrexis estromal vascular vellosa e infarto vellosa y en algunos casos reacción inflamatoria aguda y crónica (48).

Estos hallazgos podrían explicarse por la presencia de citoquinas reguladoras producidas por las células del sistema inmunitario presentes en la placenta y decidua, provocando piroptosis por replicación activa y la liberación del SARS-CoV-2 (61), que es una vía crítica y altamente inflamatoria, que de estar presente en las células del trofoblasto infectadas provoca resultados adversos en el embarazo (62).

Una posible hipótesis es que el SARS-CoV-2 puede infectar y replicarse en las células del trofoblasto, pero no puede liberarse. Por lo tanto, es posible que apenas se observe respuesta inflamatoria en la placenta contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, las placentas de los neonatos positivos para SARS-CoV-2 mostraron intervillositis crónica con presencia de macrófagos (63).

La RT-PCR de placenta fue positiva y en la sangre de cordón y tejidos fetales fueron negativas. No hubo evidencias de malformaciones y la histología placentaria demostró infiltrado inflamatorio mixto compuestos por neutrófilos y monocitos en el espacio subcorial y un aumento inespecífico del depósito de fibrina intervillosa y funisitis, que sugiere una respuesta inflamatoria fetal (64).

En un caso en el segundo trimestre (semana 22 de gestación) complicado por enfermedad hipertensiva grave y desprendimiento de placenta, las secciones de tejido placentario mostraron un depósito de fibrina perivelloso difuso e intervillositis histiocítica (65).

4. III TRIMESTRE

En relación con el SARS-CoV-1, existe el reporte de un caso de una embarazada de 33 semanas con un parto normal, y el RN sin evidencia de infección. No hay reporte de estudio placentario (66).

En un estudio de anatomía patológica de las placentas de 2 mujeres convalecientes de SARS-CoV-1 en el tercer trimestre del embarazo, mostraron anomalías como: vasculopatía trombotica fetal extensa con áreas de vellosidades coriónicas avasculares, cambios crónicos de MVF. No se encontró vellositis. Ambos fetos presentaron RCIU (42).

En relación con el MERS-CoV, se reportaron tres casos, una paciente de 32 semanas con enfermedad grave, el RN pretérmino sano y muerte materna; las otras dos pacientes tuvieron un embarazo a término y RN sanos. Uno de estos casos tuvo investigación de anticuerpos la cual fue negativa y no hubo reporte histológico de ninguna de las placentas (42).

Los receptores ECA2 no están localizados en el endotelio vascular fetal del estroma veloso y por lo tanto no permiten la posible entrada a la circulación fetal del virus del SARS-CoV-2; este sin embargo invade el sinciciotrofoblasto, provocando una respuesta inflamatoria exagerada *in situ*, alterando su función de barrera y su eficacia en el transporte de nutrientes, medicamentos, producción local de hormonas y recambio celular (33).

Hasta la fecha, se han publicado limitados estudios sobre placentas de mujeres positivas al SARS-CoV-2. En todos ellos no se observaron cambios microscópicos específicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2, aunque cuando se compara con placentas de madre negativas, es significativamente más probable que muestre cariorrexis del estroma veloso y trombos subcoriónicos (66).

Los diferentes autores han reportado las siguientes lesiones placentarias del virus SARS-CoV-2 desde el punto de vista histopatológico: aumentos del depósito de fibrina, nudos sincitiales, depósito de fibrina perivilloso difuso, corangioma, infarto placentario focal o masivo, corangiosis, intervillositis, infiltración de macrófagos positivos para CD68, edema veloso focal, vasculopatía decidual, necrosis fibrinoide, hipertrofia mural y trombos intervillosos (66-69).

El hallazgo más significativo es un aumento en la tasa de características de MVM, que es una lesión placentaria relacionada con un flujo sanguíneo materno alterado, resultando en insuficiencia placentaria que provoca oxigenación anormal con resultados perinatales posiblemente adversos como oligohidramnios, RCIU, preeclampsia, prematuridad y muerte (67-69).

Se ha correlacionado la COVID-19 con la aparición de preeclampsia asociada a la expresión aumentada de la desintegrina y metaloproteinas 17 (ADAM17), que produce desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona además de disfunción endotelial (68), así como aumento del estrés oxidativo. También se ha correlacionado la COVID-19 y la preeclampsia con alteraciones de la programación fetal involucradas en el origen de enfermedades que se manifiesten en el período neonatal, infantil y en la edad adulta (68). Se ha encontrado que

el gen HSPA1A que codifica la proteína Hsp70 se encuentra altamente activado en la interface materno fetal en gestantes con COVID-19 (8). La proteína Hsp70 es una alarmina que estimula procesos proinflamatorios con aumento del estrés oxidativo en parto pretérmino, incremento de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , así como activación de la activación endotelial in la enfermedad vascular placentaria, con niveles séricos elevados en casos de preeclampsia, especialmente en casos con síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (HELLP por su acrónimo en inglés) lo que concuerda con los reportes de preeclampsia con síndrome HELLP en gestantes con COVID-19 (8).

Es de destacar el reporte de la placenta de una mujer con COVID-19 asintomática (70), mostrando una infección masiva con inflamación generalizada (presencia de macrófagos, linfocitos T citotóxicos y auxiliares y linfocitos B activados) caracterizada por intervillositis histiocítica con fibrina perivillosa difusa y necrosis del sincitiotrofoblasto. Esto nos podría indicar que la evolución clínica o grado de afectación no necesariamente se correlaciona con las lesiones placentarias. Otro caso reportado de muerte fetal en una embarazada sana en la semana 35 (69), con patología placentaria asociada con infección por la COVID-19, que en este caso se evidenció corionitis aguda irregular e infarto difuso o necrosis vellosa del parénquima placentario que dio como resultado una mala perfusión vascular extensa. No hubo malformación congénita, y los cambios histopatológicos placentarios fueron más evidentes que los fetales.

Contradiendo lo mencionado anteriormente, estudios retrospectivos comparando la histopatología placentaria junto con los antecedentes en cohortes de mujeres con y sin COVID-19, no se encontraron diferencias significativas histopatológicas entre los dos grupos. Hay que destacar que los casos controles y sus placentas eran embarazadas de alto riesgo (preeclampsia, RCIU y monitoreo fetal anormal). Los hallazgos patológicos de MVM se observaron con más frecuencia en el grupo de mujeres negativas al SARS-CoV-2. Aparte de un posible sesgo de selección en el grupo control, podríamos inferir que en los reportes publicados hasta el presente deberíamos tener información no solo de estar negativas al virus o enfermedad,

sino la concurrencia de patologías maternas propias de la gestación que puedan provocar lesiones histopatológicas de MVM similares a las provocadas por el virus. En uno de los estudios también reportan lesiones placentarias en mujeres asintomáticas (71,72).

5. TRANSMISIÓN VERTICAL

La infección intraamniótica ascendente induce una cascada inflamatoria que conduce a un parto prematuro espontáneo; y bajo peso al nacer. Esta cascada de inflamación puede ocurrir en ausencia de etiología infecciosa (73).

La transmisión materno-fetal de enfermedades virales puede ocurrir por vía transvaginal o por vía hematológica, es decir, la vía de transmisión transplacentaria. En este último, el virus que circula en los vasos sanguíneos maternos puede alcanzar e ingresar a la placenta a través de las estructuras vellosas y no vellosas coriónicas de los vasos sanguíneos fetales y transmitirse al feto. Después de múltiples pruebas, como la RT-PCR, el cultivo viral y los títulos serológicos neonatales, este mecanismo de transmisión vertical no se informó seguidamente de la infección de mujeres embarazadas con los otros coronavirus, el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV (42).

La placenta es una barrera inmunológica clave contra la transmisión vertical de patógenos de la madre al feto, minimizando la probabilidad de que los coronavirus colonicen la barrera del sincitiotrofoblasto y este se transmita al feto. Los estudios realizados hasta la actualidad donde se demuestra la posible transmisión vertical intrauterina del SARS-CoV-2 han sido reportes de casos, series pequeñas y revisiones sistemáticas. En dos revisiones sistemáticas publicadas recientemente para evaluar el riesgo de infección neonatal por el SARS-CoV-2 (transmisión vertical) la tasa de infección esta alrededor de 4,2 %-4,47 % (74,75).

En el pequeño número de casos de neonatos nacidos de madres infectadas por el SARS-CoV-2, se ha asociado la transmisión vertical con anomalías patológicas placentarias inusuales que incluyen la intervillositis histiocítica crónica, la necrosis del sincitiotrofoblasto y la positividad del sincitiotrofoblasto para el antígeno o el ARN

del SARS-CoV-2 (6). Se ha reportado que la infección de explantos placentarios con el SARS-CoV-2 o con el lentivirus pseudotípico de la proteína SARS-CoV-2 se dirige principalmente al sinciciotrofoblasto y, raramente, a las células endoteliales (7). La infección se reduce mediante el uso de anticuerpos bloqueadores contra la ACE2 y contra la neuropilina 1, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede utilizar receptores alternativos para entrar en las células placentarias (7,8).

Los receptores ECA2 se han detectado por inmunohistoquímica en las células del sinciciotrofoblasto de placentas normales en la gestación temprana (I y II trimestres), pero se ven raramente en las placentas normales a término (8). Este hallazgo sugiere que la baja expresión de ECA2 pudiera proteger la placenta a término de la infección viral. Utilizando líneas celulares inmortalizadas y células placentarias primarias aisladas, se ha encontrado que las células madre del trofoblasto y las células precursoras del sinciciotrofoblasto, más que el sinciciotrofoblasto y las células de Hofbauer, tienen mayor vulnerabilidad *in vitro* a la infección por SARS-CoV-2 (8). Se ha encontrado que un estado hiperinflamatorio placentario se relaciona con mayor expresión de ECA2 en la placenta de gestantes a término con COVID-19.

Para una mejor comprensión de los mecanismos de respuesta inmunitaria involucrados que protegen a la placenta de la infección por el SARS-CoV-2, se han realizado análisis transcriptómicos masivos y unicelulares, encontrándose que la interfaz materno-fetal, de las mujeres infectadas por SARS-CoV-2, presenta respuestas inmunitarias robustas, con mayor activación de las células NK y las células T, así como una mayor expresión de genes relacionados con el interferón (8).

Existe un estudio de presentación de un caso (75), muy bien documentado de transmisión transplacentaria del virus, con manifestación clínica en el neonato, compatible con signos y síntomas neurológicos de la COVID-19. Una primigesta sintomática con embarazo pretérmino (35 semanas), RT-PCR positiva que se interrumpe por monitoreo fetal alterado, obteniéndose un RN que ameritó maniobras de resucitación. La RT-PCR fueron positivas para SARS-CoV-2 al

nacer (<6h), en el día 3 y 18. Al tercer día el neonato presentó compromiso neurológico. El seguimiento a los casi 2 meses de vida mostró una exploración neurológica mejorada en relación con hipertonía y con motricidad normal. La resonancia magnética, el crecimiento y el resto del examen clínico fueron normales. La RT-PCR de placenta fue positiva, la carga viral fue mucho mayor en el tejido placentario, que en el líquido amniótico y la sangre materna o neonatal. El examen histopatológico de la placenta reportó depósitos difusos de fibrina perivelloso con infarto e intervellitis aguda y crónica. El citoplasma de las células trofoblásticas perivelloso presentó alta positividad a la proteína N del SARS-CoV-2.

Después de la aparición de variantes del SARS-CoV-2 (76-80), con mutaciones en la proteína S que confieren mayor transmisibilidad, se podría plantear la hipótesis de que la transmisión transplacentaria puede estar asociada con cepas hipervirulentas de SARS-CoV-2. Sin embargo, se han descrito placentas afectadas por la cepa original de SARS-CoV-2 sin mutaciones (64,80).

Como ya mencionamos existe una diversidad y variabilidad en los reportes histopatológicos de placentas de gestantes con COVID-19 y recién nacidos no infectados (48,81). Por el contrario, las placentas de las díadas materno-neonatales infectadas se caracterizan por el hallazgo de inflamación de células mononucleares del espacio intervelloso, denominada intervellitis histiocítica crónica, junto con necrosis del sinciciotrofoblasto mostrando positividad prominente del sinciciotrofoblasto por SARS-CoV-2 a través de la identificación de antígenos virales en las células fetales por inmunohistoquímica o hibridación *in situ* (48). La intervellitis histiocítica crónica es una lesión placentaria caracterizada por una infiltración difusa del espacio intervelloso compuesto predominantemente por células inflamatorias mononucleares denominadas histiocitos y que puede ir acompañado de un aumento de la deposición de fibrina (81,82).

La coexistencia de intervellitis histiocítica crónica y necrosis del trofoblasto parece ser un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así como de transmisión vertical viral, un mecanismo potencial para infringir la barrera

materno-fetal (48,82). Para poder demostrar la transmisión transplacentaria intrauterina del SARS-CoV-2 de una madre infectada a su feto de otros mecanismos de infección vertical y neonatal, se ha propuesto el criterio basado en la identificación molecular del virus en el lado fetal de la placenta, así como en las células del trofoblasto o del estroma veloso coriónico, mediante la demostración de antígenos virales utilizando inmunohistoquímica o la detección de ácido nucleico viral mediante hibridación *in situ* de ARN o método RNAscope (82,83).

En un estudio prospectivo la hibridación *in situ* no reveló casos de ARN de SARS-CoV-2 en la placenta, obteniendo cero casos de transmisión vertical y ninguna infección placentaria, y un nuevo hallazgo de eficiencia reducida de la transferencia transplacentaria de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 lo cual posiblemente aumente el riesgo de infección por SARS-CoV-2 para recién nacidos y lactantes (32). Se ha reportado títulos elevados de IgM contra el SARS-CoV-2 en un recién nacido. Como la IgM no se puede transferir a través de la placenta y solo puede ser producida por el feto en respuesta al virus, este resultado y las lesiones hepáticas del recién nacido sugieren indirectamente la posibilidad de transmisión vertical (84).

La transferencia de IgG anti-RBD e IgG anti-N fue significativamente menor que para IgG anti-HA, y significativamente menor que la proporción esperada de anticuerpos maternos del cordón.

Un caso poseía IgM detectable en el cordón al antígeno del SARS-CoV-2 así como altos niveles maternos de anti-N IgM e IgM anti-HA con patología placentaria de posible daño a la barrera sincitiotrofoblástica. Sin embargo, esto no es una evidencia concluyente y estos hallazgos probablemente representan una transferencia transplacentaria aberrante de IgM en el contexto de patología placentaria, en lugar de una elevación específica de IgM debido a una infección intrauterina o prueba de un falso positivo (32,85).

La investigación de la transmisión vertical de la infección por SARS-CoV-2, centrándose en la recolección de muestras lo antes posible e idealmente dentro de las primeras 12h después del nacimiento es el objetivo del estudio periCOVID (*COVID-19 Clinical Research Coalition*, 2021),

creado en el Reino Unido bajo el paraguas de *Public Health England* (85). El objetivo principal del estudio, es evaluar el riesgo de transmisión vertical de COVID-19 e identificar y determinar las rutas, recolectando muestras de la leche materna, placenta y sangre al nacer del cordón umbilical para la RT-PCR y su secuenciación, seguida de muestreo de orina, heces tanto maternas y neonatales, así como muestras de sangre para serología. La toma de muestras de líquido amniótico permitiría proporcionar evidencia de que podría haberse producido una transmisión vertical. Algunos estudios investigaron muestras de placenta positivas para SARS-CoV-2 para documentar la participación viral directa o la transmisión vertical (48).

Es importante investigar si el SARS-CoV-2 llega al feto, permitiéndonos prevenir la infección neonatal, optimizar el manejo del embarazo y, finalmente, comprender mejor la biología del SARS-CoV-2.

6. AFECTACIÓN MATERNO-FETAL

Las gestantes con COVID-19, tienen más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave que las mujeres no gestantes, con una mayor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (3).

Casi un tercio de las embarazadas con COVID-19 tuvieron eventos adversos del embarazo como parto prematuro, MVF, RPM, y la inflamación sistémica producida puede conducir a manifestaciones clínicas similares a las de la preeclampsia. La COVID-19 en su forma grave se caracteriza por niveles elevados de IL-6 en la sangre, se correlacionan con insuficiencia respiratoria que ponen al embarazo en riesgo (64).

La cepa original de la COVID-19 se reportó como una enfermedad pulmonar, que puede provocar daños celulares, inflamación y hemorragia. La emergencia de las variantes del SARS-CoV-2, a consecuencia de mutaciones en la proteína S, puede traer diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas y gravedad de las mismas, siendo clasificadas como variantes de preocupación cuando hay evidencia de una mayor transmisibilidad, mayor cantidad de hospitalizaciones, complicaciones o muertes,

reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos (especialmente los anticuerpos monoclonales) o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico (76-79).

Hasta marzo de 2022, la OMS clasificó como variantes de preocupación a Alfa B.1.1.7, Beta B.1.351 y Gamma P.1. Actualmente la OMS mantiene como variantes de preocupación a Delta B.1.617.2, y Ómicron B.1.1.529 con sus diferentes linajes (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5). En octubre de 2021 la variante delta representaba casi el 90 % de todas las secuencias víricas remitidas a *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), mientras que actualmente la variante dominante en todo el mundo es Ómicron, que representa 98 % de las secuencias víricas remitidas a dicha iniciativa a partir de febrero de 2022 (78). Las numerosas mutaciones de Ómicron en la proteína S, descritas entre 30-50, con 15 a nivel del dominio de unión del receptor, han provocado una razonable preocupación sobre sus efectos en la gestación, especialmente en las gestantes que no ha cumplido esquemas de vacunación de COVID-19, más allá de la ausencia de evidencia de mayor gravedad de la enfermedad, mayor riesgo de resultados perinatales adversos o de transmisión vertical en comparación con la cepa original o con las demás variantes.

Un estudio comparó 870 placentas de gestantes con infección por SARS-CoV-2 (79), divididas en períodos de tiempo: a) previo a la emergencia de las variantes (antes de marzo de 2021), b) la era Alfa/Gamma (marzo 2021-junio 2021), c) la era Delta (junio 2021-diciembre 2021) y, d) la era Ómicron (diciembre 2021-mayo 2022). Se encontró que el hallazgo histopatológico más frecuente fue la vasculopatía decidual seguido por la maduración vellosa retrasada, con hallazgos de MVM en 82 % de los casos de la era Delta, 65 % de los casos en la era Alfa/Gama, 61 % de los casos de la era previa a la emergencia de las variantes, y 55 % de los casos en la era Ómicron. La vasculopatía decidual se encontró en 32 % de los casos de la era Ómicron y 30 % de los casos de la era Delta, asociado a COVID-19 moderado/severo en un 36 %, mientras que en pacientes asintomáticos fue de 29 %. La maduración vellosa

retrasada se encontró en 28 % de los casos de COVID-19 moderado/severo.

Hallazgos de MVM se encontraron en 51 % de las placentas de la era previa a la emergencia de las variantes, 48 % de la era Alfa/Gamma, 53 % de la era Delta y 55 % de la era Ómicron.

La gravedad de la infección varía desde la ausencia de síntomas hasta una enfermedad crítica que puede provocar neumonía y una insuficiencia respiratoria que conlleven a la muerte. Además, el SARS-CoV-2 se disemina a través de la sangre, expresándose en los receptores ECA2 e infectando otros órganos con manifestaciones locales neurológicas, renales, hepáticas, gastrointestinales, tromboembólicas, cardíacas, síntomas endocrinos y dermatológicos. Causan también alteración inmunológica y los casos graves se asocian con una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias (64).

Sin embargo, debemos estar al tanto de otra posible vía hacia la morbilidad perinatal relacionada con la COVID-19. La hipoxia fetal prolongada y grave puede ocurrir en embarazos que se presentan en condiciones críticamente hipoxémicas y que requieren reanimación y ventilación intensivas y prolongadas. Es demasiado pronto para que se hayan descrito casos de este tipo en la literatura porque las lesiones isquémico-hipóxicas pueden tardar de 6 a 8 semanas en desarrollarse, ser vistas con imagenología posnatal y ser susceptibles de tratamiento prenatal.

En algunos estudios, en mujeres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2, se han informado cambios histopatológicos placentarios no patognomónicos como vasculopatía decidual e intervellitis (60,80,86,87).

Estos cambios histopatológicos pueden estar asociados con RCIU, parto prematuro, aborto espontáneo y muerte fetal, generando preocupación en los médicos tratantes sobre los resultados adversos del embarazo relacionados con la COVID-19 (60,80,86,88).

Los estudios que investigan la relación entre la COVID-19 y la pérdida del embarazo presentan hallazgos controvertidos. Si bien algunos estudios sugirieron un mayor riesgo de muerte fetal entre los pacientes con COVID-19 (89,90), otros no han

mostrado ningún aumento de abortos espontáneos y mortinatos durante la pandemia (91,92).

Un estudio sugiere que el cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2 (52,93). Además, la publicación de un caso ha notificado de complicaciones neurológicas transitorias en recién nacidos de madres infectadas (64).

Los organoides del cerebro humano son un modelo de sistemas fiables para estudiar los mecanismos de infección, los tipos de células diana y los efectos neurotóxicos del SARS-CoV-2 (93-97). Los estudios emergentes, utilizando el análisis del transcriptoma unicelular de placenta, embriones y organoides cerebrales sugieren que los órganos fetales, como el corazón, el hígado y los pulmones también podrían ser vulnerables a la COVID-19 (30,92-97).

Los organoides de las neuronas, en los astrocitos y en el plexo coroideo son un blanco del SARS-CoV-2 causando una infección productiva. Esta provoca cambios metabólicos de las neuronas infectadas y vecinas con anomalías en la proteína tau que induce muerte celular, además de daños en los organoides, astrocitos y en el plexo coroideo cerebral provocando deficiencia de la función celular y la barrera hematoencefálica (93,95-97).

Es poco entendido si el cerebro fetal expresa componentes celulares que interactúan con la espiga (proteína S) de los coronavirus, que facilita la fusión del virus con la membrana de la célula huésped. A su vez, los organoides cerebrales expresan niveles extremadamente bajos de ECA2, lo que deja abierta la pregunta de cómo el SARS-CoV-2 invade las neuronas y pudiera afectar el desarrollo neurológico fetal (93). Sin embargo, la expresión cerebral fetal de receptores de proteína S conocidos como: ECA2, TMPRSS2, FURIN y otros nuevos como ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 sugieren una vía para que se vea afectado el cerebro fetal por el SARS-CoV-2 (52).

El citoesqueleto es una red intrincada de proteínas en las células eucariotas, que permite que las células realicen múltiples funciones de manera unida, como conectarse al entorno externo, coordinando las fuerzas para moverse y cambiar de forma, transportando vesículas a través del citoplasma y organizando espacialmente el

contenido. Existen tres tipos principales de componentes del citoesqueleto que incluyen filamentos de actina (AF), microtúbulos (MT) y filamentos intermedios (IF). Existe una teoría de cómo la red del citoesqueleto del huésped regula la infección por SARS-CoV-2, lo que ayudará a inspirar nuevas estrategias para controlar la infección y aliviar el daño patológico relacionado con este virus (82). Teniendo en cuenta que los trastornos del neurodesarrollo y el daño del tracto respiratorio causado por los SARS-CoV-2 son dependientes del MT, es de gran interés estudiar por qué y cómo los coronavirus alteran la homeostasis de los MT en las células infectadas (93-99).

Estudios publicados (98,99), identificaron la NRP1 como un mediador celular adicional que puede facilitar la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped. Los hallazgos de estos estudios indican que, además del papel de la ECA2 al mediar la entrada celular de SARS-CoV-2, NRP1 puede actuar como un mediador de la célula huésped que puede aumentar la infectividad y, por lo tanto, puede contribuir al tropismo de tejido u órgano del SARS-CoV-2. El NRP1 tiene una expresión más amplia en el epitelio olfatorio y el cerebro humano. Estudios en animales han demostrado la presencia e importancia en la expresión de NRP1, su relación con una adecuada morfogénesis el eje hipotálamo-hipofisario y la prevención del RCIU (100).

Alternativamente, la infección por SARS-CoV-2 podría causar hipercoagulabilidad en el tejido placentario como se ha demostrado en otros órganos. Independientemente del mecanismo, estos cambios placentarios podrían tener efectos nocivos tanto en la madre como en el feto.

Afectación neurológica fetal

En modelos de animales, las alteraciones endoteliales y trombóticas en la placenta se asocian con MVF y la consiguiente inflamación neural. Por lo tanto, los niños nacidos de mujeres infectadas con SARS-CoV-2 podrían tener inflamación neurológica similar antes del nacimiento (101).

Por consiguiente, incluso en ausencia de la transmisión vertical e infección viral fetal o síntomas maternos graves, la infección materna

puede causar otros efectos dañinos en el RN, como está reportado con la infección por VIH (102), al presentar marcadores de inflamación elevados atribuidos a la inflamación materna y la viremia, muy semejante a lo ocurrido con el SARS-CoV-2. En respuesta a la infección durante el embarazo, la activación inmune materna (MIA) y la inflamación, la infección placentaria puede desencadenar una respuesta inflamatoria fetal, lo que da lugar a daños multiorgánicos y predisposición a consecuencias negativas (103, 104), con un espectro de resultados adversos para el desarrollo a corto y largo plazo en los infantes (105,106).

Como hemos comentado anteriormente, el SARS-CoV-2 por diferentes vías de receptores a nivel del sistema nervioso central fetal y la inflamación materna asociada (independientemente de demostrarse la transmisión vertical) pudiera aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en los niños nacidos de madres positivas, asintomáticas o no, para COVID-19.

La MIA está asociada a alteraciones en la señalización de neurotrofinas, activación de la microglía y potenciación del daño celular que conduce a un desarrollo cerebral anormal (106), trastornos del estado de ánimo, como depresión y trastorno afectivo bipolar (107), aumenta la susceptibilidad de los individuos a la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que pueden desencadenar neuro o psicopatología más adelante en la vida, trastorno del espectro autista y esquizofrenia (108).

El encierro también ha causado una angustia psicológica significativa en los hogares, dificultades económicas, pérdida de contacto con amigos y familiares, menor sentido de comunidad en el vecindario y aumento del conflicto con los miembros del hogar. Se cree que el efecto del estrés materno está mediado, al menos en parte, por una mayor exposición prenatal a glucocorticoides, que altera la estructura y función del cerebro fetal, mayor probabilidad de que una persona tome medicamentos para el trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) (109).

Tanto en roedores como en primates no humanos, exponer a las gestantes a factores

estresantes o imitar el efecto de un factor estresante mediante la inyección de dexametasona, conduce a una disminución del volumen total del hipocampo. Se cree que el hipocampo está involucrado en la memoria y el aprendizaje, y la disminución del volumen es un factor de riesgo importante para la psicopatología (109).

Relación con exposición prenatal a glucocorticoides

Al examinar los datos, existen numerosos estudios que demuestran el beneficio neonatal del uso de corticosteroides. El Instituto de Salud americano, recomienda el uso de dexametasona en mujeres embarazadas con COVID-19 que requieren oxígeno suplementario, dado el beneficio potencial de la disminución de la mortalidad materna y el bajo riesgo de efectos adversos fetales con este curso breve de tratamiento. Estas dosis son generalmente elevadas (110,111).

Se ha planteado que la sobreexposición a los glucocorticoides puede afectar negativamente a los mecanismos de angiogénesis placentaria, al regular los factores proangiogénicos y sus receptores a través de la vía Akt / mTOR. La administración de dexametasona, provoca la disminución de la expresión de VEGF, PIGF durante el embarazo (112). La exposición a glucocorticoides en la placentación temprana podría contribuir a preeclampsia en roedores gestantes, con los mecanismos que implican la inhibición de la proliferación, migración, invasión y transición epitelio-mesenquimal del trofoblasto por parte de los glucocorticoides (113). Estudios en animales han demostrado que la administración prenatal de dosis altas de dexametasona es teratogénica para los fetos, que incluyen paladar hendido, función renal y tiroidea alterada, bajo peso al nacer, intolerancia a la glucosa, ansiedad y efectos negativos en el desarrollo del cerebro (114).

Algunos estudios que evaluaron los resultados a corto plazo en recién nacidos tratados prenatalmente, no demostraron efectos significativos sobre el peso al nacer, la longitud al nacer o la circunferencia de la cabeza (115). Los fetos con RCIU observados en embarazos tratados con dexametasona pueden ser el resultado

de una expresión alterada del factor angiogénico de la placenta mediada por la señalización alterada de la vía mTOR (113).

Una de las complicaciones de la COVID-19 son el parto prematuro y el RCIU. La dexametasona previene la peroxidación de lípidos y reduce la lesión mitocondrial, por lo que se sugiere efectos neuroprotectores en el cerebro de rata fetal en la lesión por isquemia-reperusión (I / R) intrauterina (115,116). El tratamiento con dexametasona en el primer trimestre no pareció producir una alteración de la actividad cerebral relacionada con la memoria de trabajo en la edad adulta (116).

Aunque la evidencia acumulada ha sugerido que el tratamiento con esteroides prenatales puede afectar negativamente las funciones metabólicas, cognitivas y conductuales, sin embargo, se necesitan estudios de seguimiento prospectivos a largo plazo más amplios y controlados para

dilucidar esta hipótesis, en base a una necesidad de un tratamiento que hasta ahora ha sido efectivo para la buena evolución materna y fetal de las gestantes con la COVID-19 (111-116).

Correlación histopatología placentaria con afectación materno fetal

Es pertinente sintetizar la revisión de la literatura en relación con la COVID-19 y la placenta, incluyendo lo reportado en Venezuela al respecto (68,117,118), tomando en cuenta las revisiones más recientes que combinen hallazgos histopatológicos con afectación materno fetal y su impacto en los resultados perinatales (119-124), para efectos de la práctica clínica diaria de los equipos de salud perinatal, en relación a los hallazgos histopatológicos y la afectación materno fetal (Figura 1). La inclusión de análisis por inmunohistoquímica con anticuerpos anti-



Figura 1. Síntesis de hallazgos histopatológicos y la afectación materno fetal con respecto a la COVID-19 y la placenta.

CD3, anti-CD8, anti-CD20, anti-CD68 y CD15, complementan los hallazgos asociados de MVM, MVF, cambios inflamatorios y trombosis en COVID-19 (124). Siendo el CD15 utilizado como marcador de MVF (124) (Figuras 2 a 4). En un metanálisis que incluyó 56 estudios sobre los hallazgos de la histopatología placentaria asociada a infección por SARS-CoV-2 (5), el aumento de depósitos de fibrina perivellosoitaria se observó en 32,7 %, la MVM se reportó en

un 30,7 %, la MVF en 27,08 %, los cambios inflamatorios agudos en 22,68 %, los cambios inflamatorios crónicos en 25,65 %, con trombosis intervellosoitaria en 14,9 %. Otros hallazgos histológicos placentarios, incluyendo membrana basal con adherencia de fibras miometriales, acretismo microscópico, edema vellositario, aumento de hematíes circulantes nucleados, o membranas con hemorragia, se reportaron en un 37,5 %. Solo 17,5 % tenían hallazgos histológicos normales.

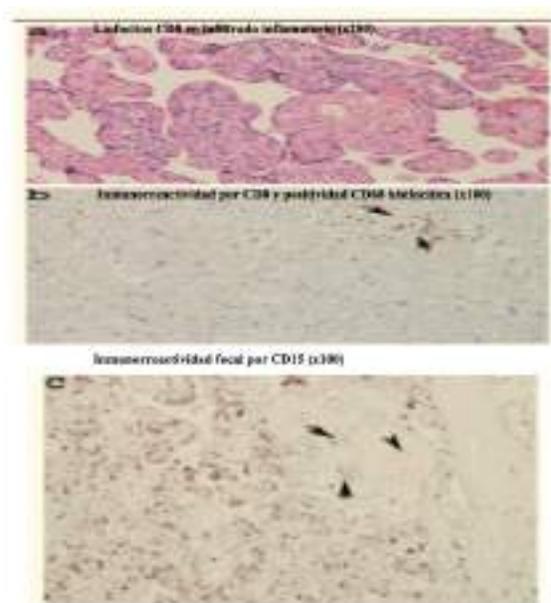


Figura 2. Hallazgos histopatológicos de vellositis crónica en gestante con neumonía por COVID-19 a la edad gestacional de 33 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Tinción con hematoxilina y eosina, positivo para CD8, con hallazgos de linfocitos citotóxicos CD8 en el infiltrado inflamatorio (x 200). B. Misma paciente con microscopía x 100, las flechas indican inmunorreactividad por CD8 y positividad para CD68 en el componente histiocítico. C. Inmunorreactividad focal de CD15 indicada por las flechas (menor al 50 %) (x 100). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

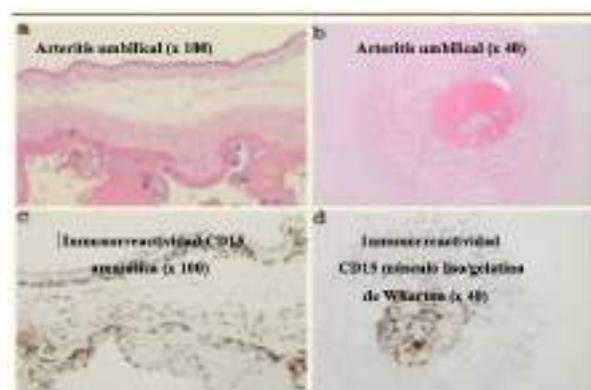


Figura 3. Hallazgos histopatológicos de corioamnionitis con acúmulos de neutrófilos en tejido conectivo del epitelio amniótico. Gestante con COVID-19 con clínica de enfermedad tipo influenza sin compromiso pulmonar a la edad gestacional de 32 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación, y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Arteritis umbilical en tinción de hematoxilina y eosina (x 200). B. Tinción de hematoxilina y eosina (x 40). C. Análisis inmunohistoquímico evidenciando positividad por CD15 en la membrana amniótica (x 100). D. Análisis inmunohistoquímico evidenciando positividad por CD15 en el músculo liso de una arteria umbilical y en la gelatina de Wharton (x 40). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

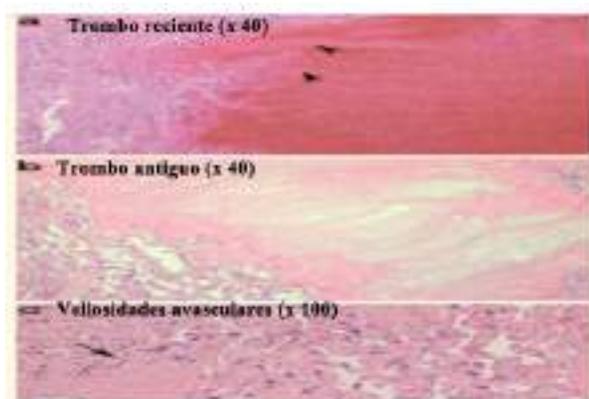


Figura 4. Hallazgos histopatológicos de trombosis y mala perfusión vascular materna/fetal en gestante con clínica de enfermedad tipo influenza sin compromiso pulmonar a la edad gestacional de 25 semanas, con conducta expectante respecto a la gestación, y resolución obstétrica al término con RT-PCR negativa tanto materna como del recién nacido, sin evidencia de alteración del bienestar fetal/neonatal. A. Tinción de hematoxilina y eosina evidenciándose trombo reciente con capas alternadas de glóbulos rojos y fibrina, las flechas indican las capas de fibrina, nótese la ausencia de vellosidades coriónicas, que se encuentran desplazadas hacia la periferia (x 40) y fibrina. B. Tinción de hematoxilina y eosina con trombo antiguo con infiltrado uniforme granular eosinofílico (x 40). C. Vellosidades avasculares con estroma eosinofílico paucicelular, las flechas indican las vellosidades avasculares (x 100). Imagen perteneciente a Giordano y col. (124). Autorización de uso por una *Creative Commons Attribution 4.0 International License*. Licencia disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

CONCLUSIONES

Asumimos los siguientes mensajes de la placenta humana: 1.- La entrada del SARS-CoV-2 puede ser bloqueado físicamente con todos los mecanismos de barrera de defensa. 2.- Se han reportado principalmente las siguientes lesiones histopatológicas debido al virus SARS-CoV-2: aumento de depósitos de fibrina y nudos sinciciales, corangioma, infarto placentario focal o masivo, infiltración de macrófagos, corangiosis, intervillositis, edema veloso focal, vasculopatía decidual, necrosis fibrinoide e hipertrofia mural, y un aumento significativo de los trombos intervillosos. El hallazgo más significativo es la MVM. La intervillositis histiocítica crónica y

necrosis del trofoblasto es un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así como de transmisión vertical viral, y puede infringir la barrera materno-fetal. 3.- El SARS-CoV-2 puede combatirse activamente mediante tres vías moleculares (la señalización del IFN de tipo III, los mRNA secretados que desencadenan la autofagia y la vía NF- κ B). 4.- Si está infectada, se podría emplear la inmunomodulación, que puede mitigar la respuesta inmune violenta, posiblemente suavizar la tormenta de citoquinas estrechamente asociada con la progresión de la COVID-19, minimizando potencialmente los daños en los tejidos y probablemente reduciendo la transmisión del SARS-CoV-2. 5.- La infección por SARS-CoV-2 podría causar hipercoagulabilidad en el tejido placentario, podría tener efectos nocivos tanto en la madre como en el feto. 6.- Además del riesgo potencial de transmisión vertical, el SARS-CoV-2 puede conducir indirectamente a resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y a largo plazo a través de la MIA. 7.- Los informes de casos indican que puede ocurrir una infección placentaria y neonatal, y la infección materna (sintomática o asintomática) en cualquier trimestre está asociada con cambios placentarios. 8.- el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose a la ECA2, incluyendo al tejido placentario. La NRP1 como un mediador celular adicional puede facilitar la entrada del SARS-CoV-2. 9.- El cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2. 10.- Los organoides de las neuronas son un blanco del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-ncov and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):536-544.
2. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [citado 11 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, Su W, Song Q, et al. The association between pregnancy and COVID-19:

- A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;56(1):188-195.
4. Malik Y. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. J. Pathol.* 2020;42(1):3-11.
 5. Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MF.* 2021;3(6):100468
 6. Morotti D, Cadamuro M, Rigoli E, Sonzogni A, Gianatti A, Cristina Parolin C, et al. Molecular Pathology Analysis of SARS-CoV-2 in Syncytiotrophoblast and Hofbauer Cells in Placenta from a Pregnant Woman and Fetus with COVID-19. *Pathogens.* 2021;10(4):479.
 7. Argueta L, Lacko L, Bram Y, Tada T, Carrau L, Zhang T, et al. SARS-CoV-2 Infects Syncytiotrophoblast and Activates Inflammatory Responses in the Placenta. *BioRxiv.* 2021;446676.
 8. Lu-Culligan A, Chavan A, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine E, Milano K, et al. Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface. *Med (N Y).* 2021;2(5):591-610.e10.
 9. Demir R, Kosanke G, Kohnen G, Kertschanska S, Kaufman P. Classification of human placental stem villi. Review of structural and functional aspects. *Microsc Res Tech.* 1997;38(1-2):29-41.
 10. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation.* 2006;74(7):393-401.
 11. Burton G, Watson A. The structure of the human placenta: Implications for initiating and defending against virus infections. *Rev Med Virol.* 1997;7(4):219-228.
 12. Montoya J, Remington J. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-566.
 13. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro G, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020;21(1):224.
 14. Mahyuddin AP, Kanneganti A, Wong J, Dimri P, Su L, Biswas A, Illanes S, et al. Mechanisms and evidence of vertical transmission of infections in pregnancy including SARS-CoV-2s. *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1655-1670.
 15. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: A report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111. e1-111.e14
 16. Dashraath P, Wong J, Lim M, Lim L, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-531.
 17. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):e34.
 18. Gajbhiye R, Modi D, Mahale S. Pregnancy outcomes, newborn complications and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2 in women with COVID-19: A systematic review of 441 cases. *medRxiv.* doi: 10.1101/2020.04.11.20062356. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20062356v2>.
 19. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):823-829.
 20. Robbins J, Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(1):36-43.
 21. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, Piano E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: The key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(6):414-416.
 22. Burton G, Fowden A. The placenta: A multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1663):20140066.
 23. Knofler M, Pollheimer J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Front Genet.* 2013;4(1):190.
 24. Pereira L. Congenital viral infection: Traversing the uterine-placental interface. *Annu Rev Virol.* 2018;5(1):273-299.
 25. Blumberg D, Underwood M, Hedriana H, Lakshminrusimha S. Vertical transmission of SARS-CoV-2: What is the optimal definition? *Am J Perinatol.* 2020;37(8):769-772.
 26. Algarroba G, Rekawek P, Vahanian S, Khullar P, Palaia T, Peltier M, et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-278.
 27. Zainol Z, Othman S, Samat A, Ali U, Wong K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol.* 2020;42(1):13-21.
 28. Wang Q, Du Q, Guo B, Mu D, Lu X, Ma Q, et al. A method to prevent SARS-CoV-2 IgM false positives in gold immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assays *J Clin Microbiol.* 2020;58(6):e00375-20.
 29. Khong T, Mooney E, Ariel I, Balmus N, Boyd T, Brundler M, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(7):698-713.
 30. Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, Colaco S, Mishra A, Chhabria K, et al. Single-Cell RNA-seq Identifies Cell Subsets in Human Placenta That Highly Expresses

- Factors Driving Pathogenesis of SARS-CoV-2. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:783.
31. Patel V, Zhong J, Grant M, Oudit G. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016;118(8):1313-1326.
 32. Edlow A, Li J, Collier AR, Atyeo C, James K, Boatman A, et al Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2030455.
 33. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk C, Li S, et al. Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes, angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(3):298.e1-298.e8.
 34. Wen Z, Zhang Y, Lin Z, Shi K, Jiu Y. Cytoskeleton-a crucial key in host cell for coronavirus infection. *J Mol Cell Biol.* 2020;12(12):968-879.
 35. Montalbetti N, Li Q, Timpanaro G, González-Perrett S, Dai X, Chen XZ, et al. Cytoskeletal regulation of calcium-permeable cation channels in the human syncytiotrophoblast: Role of gelsolin. *J Physiol.* 2005;566(Pt 2):309-325.
 36. Cortese M, Goellner S, Acosta E, Neufeldt C, Oleksiuk O, Lampe M, et al. Ultrastructural Characterization of Zika Virus Replication Factories. *Cell Rep.* 2017;18(9):2113-2123.
 37. Mayi B, Leibowitz J, Woods A, Ammon K, Liu A, Raja A. The role of Neuropilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(1):e1009153.
 38. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos D, Karteris E, et al. Neuropilin1 as a new potential SARS-CoV2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020;22(5):4221-4226.
 39. Maulik D, De A, Ragolia L, Evans J, Grigoryev D, Lankachandra K, et al. Down-regulation of placental neuropilin-1 in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):279.e1-279.e9.
 40. Iqbal A, Burrin C, Aydin E, Beardsall K, Wong H, Austin T. Generation COVID-19 - Should the foetus be worried? *Acta Paediatr.* 2021;110(3):759-764.
 41. Turco M, Gardner L, Kay R, Hamilton R, Prater M, Hollinshead M, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature.* 2018;564(7735):263-267.
 42. Schwartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses.* 2020;12(2):194.
 43. Poblete C, Bancalari A. Transmisión vertical de COVID-19. ¿Qué dice la evidencia? *Andes Pediatr.* 2021;92(5):790-798.
 44. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim J. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2017;124(1):44-53.
 45. Maltepe E, Fisher S. Placenta: The forgotten organ. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2015;31(1):523-552.
 46. Pringle K, Tadros M, Callister R, Lumbers E. The expression and localization of the human placental prorenin/renin-angiotensin system throughout pregnancy: Roles in trophoblast invasion and angiogenesis? *Placenta.* 2011;32(12):956-962.
 47. Michel AS, De Logiviere V, Schnuriger A, Lefebvre M, Maisonneuve E, Kayem G. Description of a late miscarriage case at 16 Weeks of Gestation associated with a SARS-CoV-2 infection. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(3):102064.
 48. Shanes E, Mithal L, Otero S, Azad H, Miller E, Goldstein J. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(1):23-32.
 49. Vaz-Silva J, Carneiro M, Ferreira M, Pinheiro S, Silva D, Silva-Filho A, et al. The vasoactive peptide angiotensin-(1-7), its receptor Mas and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human endometrium. *Reprod Sci.* 2009;16(3):247-256.
 50. Van Mourik M, Macklon N, Heijnen C. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol.* 2009;85(1):4-19.
 51. Contro E, De Souza R, Bhide A. Chronic intervillitis of the placenta: A systematic review. *Placenta.* 2010;31(12):1106-1110. Doi
 52. Varma P, Lybrand Z, Antopia M, Hsieh J. Novel Targets of SARS-CoV-2 Spike Protein in Human Fetal Brain Development Suggest Early Pregnancy Vulnerability. *Front Neurosci.* 2021;14(1):614680.
 53. Zhao Yin, Huang B, Hui M, Shang Y, Nie X, Zou L. Follow-up Study on the Outcomes of Recovered Pregnant Women with a History of COVID-19 in the First and Second Trimesters: A Case Series from China. *Matern Fetal Med.* 2021;3(1):24-32.
 54. Abbas A, Ahmed L, Salem A, Elsammam S, Refai A, Fathy S, et al. COVID-19 and hydatidiform mole. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(5):e13310.
 55. Werner S, Katz A. Change in ectopic pregnancy presentations during the COVID-19 pandemic. *Int J Clin Pract.* 2021;75(5):e13925.
 56. Casadio P, Youssef A, Arena A, Gamal N, Pilu G, Seracchioli R. Increased rate of ruptured ectopic pregnancy in COVID-19 pandemic: Analysis from

- the North of Italy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):289.
57. Dvash S, Cuckle H, Smorgick N, Vaknin Z, Padoa A, Maymon, R. Increase rate of ruptured tubal ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259(1):95-99.
 58. Barg M, Rotem R, Mor P, Rottenstreich M, Khatib F, Grisaru-Granovsky S, et al. Delayed presentation of ectopic pregnancy during the COVID-19 pandemic: A retrospective study of a collateral effect. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;153(3):457-461.
 59. Ng W, Wong S, Lam A, Mak Y, Yao H, Lee K, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: A pathophysiological evaluation. *Pathology.* 2006;38(3):210-218.
 60. Tay M, Poh C, Rénia L, MacAry P, Ng L. The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-374.
 61. Cheng SB, Nakashima A, Huber W, Davis S, Banerjee S, Huang Z, et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. *Cell Death Dis.* 2019;10(12):927.
 62. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S. Placental barrier against COVID-19. *Placenta.* 2020;99(1):45-49.
 63. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jatton K, Dubruc E, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.* 2020;323(21):2198-2200.
 64. Hosier H, Farhadian S, Morotti R, Deshmukh U, Lu-Culligan A, Campbell K, et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4947-4953.
 65. Yudin M, Steele D, Sgro M, Read S, Kopplin P, Gough K. Severe acute respiratory syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):124-127.
 66. Smithgall M, Liu-Jarin X, Hamele-Bena D, Cimic A, Mourad M, Debelenko L, et al. Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: Histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology.* 2020;77(6):994-999.
 67. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. 2020;12(11):1308.
 68. Marín R, Pujol F, Rojas D, Sobrevia L. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(3):166321.
 69. Poisson T, Pierone Jr G. Placental pathology and fetal demise at 35 weeks of gestation in a woman with SARS-CoV-2 infection: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2021;30(1):e00289.
 70. Debelenko L, Katsyiv I, Chong A, Peruyero L, Szabolcs M, Uhlemann AC. Trophoblast damage with acute and chronic intervillitis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Hum Pathol.* 2021;109(1):69-79.
 71. He M, Skaria P, Kreutz K, Chen L, Hagemann I, Carter E, et al. Histopathology of Third Trimester Placenta from SARS-CoV-2-Positive Women. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(3):403-412.
 72. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic J. Inflammation in pregnancy: Its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev.* 2007;65(12 Pt 2):S194-202.
 73. Walker K, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau J, Li W, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: A systematic review and critical analysis. *BJOG.* 2020;127(11):1324-1336.
 74. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020;128:104447.
 75. Vivanti A, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):3572.
 76. Onyinyechi J, Onyeaka H, Ekwebelem O, Darlington N. SARS-CoV-2 variants and pregnant Women: A cause for Concern? *Vaccine X.* 2022;11(1):100185.
 77. Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades. Clasificaciones y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
 78. Centers for Disease Control and Prevention. Science Brief: Omicron (B.1.1.529) Variant. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://public4.pagefreezer.com/browse/CDC%20Covid%20Pages/15-07-2022T12:20/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>.
 79. Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [citado 15 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>.

80. Shanes E, Miller E, Otero S, Ebbott R, Aggarwal R, Willnow A, et al. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras. *Int J Surg Pathol.* 2022;10668969221102534.
81. Marchaudon V, Devisme L, Petit S, Ansart-Franquet H, Vaast P, Subtil, D. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases. *Placenta.* 2011;32(2):140-145.
82. Schwartz D, Thomas K. Characterizing COVID-19 maternal-fetal transmission and placental infection using comprehensive molecular pathology. *EBioMedicine.* 2020;60(1):102983.
83. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA.* 2020;323(18):1846-1848.
84. Samara A, Herlenius E. Is There an Effect of Fetal Mesenchymal Stem Cells in the Mother-Fetus Dyad in COVID-19 Pregnancies and Vertical Transmission? *Front Physiol.* 2021;11(1):624625.
85. Moore K, Suthar M. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538(1):180-186.
86. Auriti C, De Rose D, Tzialla C, Caforio L, Ciccina M, Manzoni P, et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are hypotheses more than evidences? *Am J Perinatol.* 2020;37(Suppl 2):S31-S38.
87. Bos M, Harris-Mostert E, Van der Meeren L, Baelde J, Williams D, Nikkels P, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta.* 2020;91(1):19-23.
88. Khalil P, Von Dadelszen P, Draycott T, Ugwumadu A, O'Brien P, et al. Change in the incidence of stillbirth and preterm delivery during the COVID-19 pandemic. *JAMA.* 2020;324(7):705-706.
89. Ashish KC, Gurung R, Kinney M, Sunny A, Moinuddin M, Basnet O, et al. Effect of the COVID-19 pandemic response on intrapartum care, stillbirth, and neonatal mortality outcomes in Nepal: A prospective observational study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(1):e1273-81.
90. Cosma S, Carosso A, Cusato J, Borella F, Carosso M, Bovetti M, et al. Coronavirus disease 2019 and first-trimester spontaneous abortion: A case-control study of 225 pregnant patients, *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(4):391.e1-391.e7.
91. Stowe J, Smith H, Thurland K, Ramsay M, Andrews N, Ladhani S. Stillbirths during the COVID-19 pandemic in England, April-June 2020. *JAMA.* 2021;325(1):86-87.
92. Ramani A, Müller L, Ostermann P, Gabriel E, Abida-Islam P, Müller-Schiffmann A, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. *EMBO J.* 2020;39(20):e106230.
93. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230295.
94. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado A, Skriabine S, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med.* 2021;218(3):e20202135.
95. Jacob F, Pather S, Huang W, Zhang F, Wong S, Zhou H, et al. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Cells and Brain Organoids Reveal SARS-CoV-2 Neurotropism Predominates in Choroid Plexus Epithelium. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):937-50.e9.
96. Pellegrini L, Albecka A, Mallery D, Kellner M, Paul D, Carter A, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):951-961.e5.
97. Daly J, Simonetti B, Klein K, Chen K, Williamson M, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865.
98. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro L, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860.
99. Feng S, Xing C, Shen T, Qiao Y, Wang R, Chen J, et al. Abnormal paraventricular nucleus of hypothalamus and growth retardation associated with loss on nuclear receptor gene COUP-TFII. *Sci Rep.* 2017;7(1):5282. doi: 10.1038/s41598-017-05682-6. Erratum en: *Sci Rep.* 2018;8(1):7629.
100. Eloundou S, Lee JY, Wu D, Lei J, Feller M, Ozen M, et al. Placental malperfusion in response to intrauterine inflammation and its connection to fetal sequelae. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214951.
101. Evans C, Jones C, Prendergast A. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):e92-e107.
102. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang S, Booth C, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor *J Immunol.* 2010;185(2):1248-1257.
103. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol.* 2010;30(Suppl):S21-S30.
104. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection, and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-1507.

105. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed N, Weinberger D, Bernier R, et al. The fetal origins of mental illness. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):549-562.
106. Simanek A, Meier H. Association between prenatal exposure to maternal infection and offspring mood disorders: A review of the literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2015;45(11):325-364.
107. Estes M, McAllister A. Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders. *Science.* 2016;353(6301):772-777.
108. Patterson P. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):313-321.
109. D'Souza R, Ashraf R, Rowe H, Zipursky J, Clarfield L, Maxwell C, et al. Pregnancy and COVID-19: pharmacologic considerations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(2):195-203.
110. Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538-3544.
111. Ozmen A, Unek G, Kipmen-Korgun D, Cetinkaya B, Avcil Z, Korgun ET. Glucocorticoid exposure altered angiogenic factor expression via Akt/mTOR pathway in rat placenta. *Ann Anat.* 2015;198:34-40.
112. Zhang D, Liu H, Zeng J, Miao X, Huang W, Chen H, et al. Glucocorticoid exposure in early placentation induces preeclampsia in rats via interfering trophoblast development. *Gen Comp Endocrinol.* 2016;225(1):61-70.
113. Sloboda D, Challis J, Moss T, Newnham J. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des.* 2005;11(11):1459-1472.
114. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3872-3880.
115. Hasturk AE, Harman F, Arca T, Sargon M, Kilinc K, Kaptanoglu E. Neuroprotective effect of magnesium sulfate and dexamethasone on intrauterine ischemia in the fetal rat brain: ultrastructural evaluation. *Turk Neurosurg.* 2013;23(5):666-671.
116. Van't Westeinde A, Zimmermann M, Messina V, Karlsson L, Padilla N, Lajic S. First Trimester DEX Treatment Is Not Associated with Altered Brain Activity During Working Memory Performance in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):e4074-82.
117. Pujol F, Marín R, Cabrera C. COVID-19, placenta y transmisión vertical. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(2):436-442.
118. Castejon O, Canache L, Veroes J, Guerra A, Urdaneta J. Fetal death by coronavirus: A placental study. *Electron J Biomed.* 2020;1(1):12-19.
119. Ville Y. The placenta in COVID-19 infection in pregnancy. *BJOG.* 2022;129(8):1375.
120. Zhaigam M, Gisselsson D, Sand A, Wikström AK, Von Wowern E, Schwartz D, et al. *BJOG.* 2022;129(8):1361-1374.
121. Motwani R, Deshmukh V, Kumar A, Kumari C, Raza K, Khrisna H. Pathological involvement of placenta in COVID-19: A systematic review. *Infez Med.* 2022;30(2):157-167.
122. Wiwanitkit V. COVID-19, Villitis and Placenta in Pregnancy. *Turk Patoloji Derg.* 2022;38(2):167.
123. Jamieson D, Rasmussen S. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
124. Giordano G, Petrolini C, Corradini E, Campanini N, Esposito S, Perrone S. COVID-19 in pregnancy: placental pathological patterns and effect on perinatal outcome in five cases. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):88.

Inhibidores de la TMPRSS2 en el tratamiento de pacientes con COVID-19: revisión exploratoria

TMPRSS2 inhibitors in the treatment of patients with COVID-19: Exploratory review

Freiser Eceomo Cruz Mosquera¹, María Camila Murillo², Jader Darío Gómez Caicedo³,
Yolima Rodríguez Gómez⁴, Claudia Lorena Perlaza⁵, Anisbed Naranjo Rojas⁶

RESUMEN

Introducción: Dada la importancia de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 para el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula del huésped, los fármacos que inhiben esta enzima constituyen una alternativa para el tratamiento de pacientes con COVID-19. **Objetivo:** Describir el desenlace clínico de los pacientes con COVID-19 tratados con fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2. **Métodos:** Revisión exploratoria de estudios publicados entre 2020 y 2022 en los que se evalúa los efectos de los fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 en pacientes con COVID-19. La búsqueda se realizó en PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS y registro central Cochrane de ensayos clínicos. **Resultados:** 12 estudios se incluyeron en la revisión, los cuales permiten establecer que los inhibidores de

la proteasa transmembrana de serina tipo 2 no parecen asociarse a menor estancia en UCI u hospitalaria y disminución de la mortalidad en los pacientes que cursan con infección por SARS-CoV-2, salvo en algunos casos reportados. **Conclusión:** A pesar de constituir un potencial tratamiento para los pacientes con COVID-19, los artículos incluidos sugieren que los inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 tiene poco efecto en el desenlace de los pacientes con COVID-19.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus, proteasa transmembrana de serina 2, virus del SARS, efecto de los fármacos.

SUMMARY

Introduction: Due to the importance of serine transmembrane protease type 2 for the entry of SARS-CoV-2 into the host cell, drugs that inhibit this enzyme

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7584-4636>¹

¹MSc. Epidemiología. Facultad de Salud Universidad Santiago de Cali. Grupo de Investigación en Salud Integral. Semillero de investigación de Biotecnología en Salud. E-mail: Freiser.cruz00@usc.edu.co Dirección: Vía circunvalar ciudad country Jamundí (Colombia). **Autor de correspondencia.**

²Médico Interno. Facultad de Salud Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: maria.murillo04@usc.edu.co

Recibido: 27 de julio 2022

Aceptado: 10 de septiembre 2022

³Estudiante de Medicina. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: jader.gomez00@usc.edu.co

⁴MSc. Educación. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: yolima.rodriguez00@usc.edu.co

⁵MSc. Salud Pública. Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. E-mail: lorena.perlaza00@usc.edu.co

⁶Doctorando Biomedicina. Docente Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia. Grupo de Investigación en Salud Integral. Coordinadora de Semillero de Investigación en Salud e Innovación. E-mail: anisbed.naranjo00@usc.edu.co

constitute an alternative for the treatment of patients with COVID-19. **Objective:** To describe the clinical outcome of patients with COVID-19 treated with serine type 2 transmembrane protease inhibitor drugs. **Methods:** An exploratory review of studies published between 2020 and 2022 evaluating the effects of serine transmembrane protease type 2 inhibitor drugs in patients with COVID-19. The search was performed in PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS, and Cochrane central registry of clinical trials. **Results:** 12 studies were included in the review, which allows us to establish that serine type 2 transmembrane protease inhibitors do not seem to be associated with shorter ICU or hospital stay and decreased mortality in patients with SARS-CoV-2 infection, except in some reported cases. **Conclusion:** Despite being a potential treatment for patients with COVID-19, the included studies suggest that serine transmembrane protease type 2 inhibitors have little effect on the outcome of patients with COVID-19.

Keywords: Coronavirus infections, transmembrane serine protease 2, SARS virus, drug effect.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV-2. Los primeros casos datan de diciembre de 2019 en Wuhan, China (1,2), sin embargo, su velocidad de contagio condujo a que la enfermedad saltara las fronteras de aquel país, llevando a la Organización Mundial de la Salud a declarar la pandemia en marzo del año 2020 (3,4). Si bien hasta hace algunos meses la información sobre este virus y los efectos en la salud humana era incipiente, los esfuerzos en materia de investigación realizados en distintos países han contribuido a acumular una evidencia científica creciente que permite entender progresivamente su comportamiento (5).

Aunque la mayoría de los coronavirus que infectan humanos se asocian a cuadros clínicos leves o moderados, el SARS-CoV-1, MERS-CoV y el reciente SARS-CoV-2 con frecuencia causan enfermedades graves (6-8). Estudios previos han descrito que los viriones de coronavirus presentan un genoma de ARN monocatenario con polaridad positiva de 30 000 ribonucleótidos, contienen cuatro proteínas estructurales: membrana (M), envoltura (E), nucleocápside (N) y espiga (S),

además de 28 proteínas no estructurales de importancia notable en el ciclo viral (9,10-13).

Durante el ciclo de replicación viral, el SARS-CoV-2 llega a las células diana donde usa como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Posteriormente, la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2) escinde la subunidad 1 de la proteína S (S1) exponiendo la subunidad 2 (S2) que permite la fusión entre la membrana del virus y la del huésped. Tras llegar al ambiente intracelular, el virus libera el ARN al citoplasma dando inicio a la traducción ribosomal, replicación del genoma y posterior ensamblaje en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi. De esta forma, se generan las nuevas partículas virales para finalmente ser liberadas al exterior (14,15).

Dada la importancia de la TMPRSS2 en el mecanismo de ingreso del SARS-CoV-2 a la célula, se ha propuesto como blanco terapéutico para el tratamiento de la COVID-19. En la actualidad existen diferentes fármacos utilizados en otras patologías que actúan inhibiendo la TMPRSS2, de estos, algunos autores han estudiado la utilidad potencial del mesilato de camostat, el mesilato de Nafamostat y la Bromhexina en pacientes con COVID-19. Es importante destacar que a bromhexina es usada convencionalmente como mucolítico dado que activa la sialiltransferasa promoviendo la síntesis de sialomucina, sin embargo, a dosis adecuada podría inhibir la TMPRSS2 (16). Respecto al mesilato de camostat, fármaco de uso común en pancreatitis crónica, Hoffmann y col. (17) encontraron que se asocia a una reducción significativa de la infección de SARS-CoV-2 en células pulmonares. De forma similar, un estudio demostró que el mesilato de nafamostat redujo la fusión con la célula huésped y la actividad del SARS-CoV-2 (18). Adicionalmente, un ensayo clínico realizado por Ansarin y col. (19) en el que se incluyeron 78 pacientes con COVID-19 demostró que el uso de la bromhexina se asoció a menor ingreso a la unidad de cuidados intensivos y menor mortalidad. Por lo anterior, se propone la presente revisión exploratoria con el objetivo de describir el desenlace clínico de los pacientes con COVID-19 tratados con fármacos inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2.

MÉTODOS

Se desarrolló una revisión exploratoria de la literatura considerando los aspectos planteados en el manual del Instituto Joanna Briggs (20), Arksey y col. (21) y los criterios descritos en la guía Prisma para Scoping reviews (22). Se incluyeron estudios de cualquier diseño (ensayos clínicos, estudios de cohorte, casos y controles, corte trasversal y reportes de caso) publicados en cualquier idioma entre el año 2020 y 2022, en los que se evaluara el desenlace clínico de pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 tratados con inhibidores de la TMPRSS2 tales como mesilato de camostat, mesilato de nafamostat y bromhexina. Se excluyeron los estudios en los que no se describían los desenlaces de los sujetos tratados y aquellos que se encontraban como preprint a espera de la culminación de la revisión de pares.

Las búsquedas fueron realizadas por un grupo de 6 personas entre el 1° de septiembre del 2021 y el 30 de abril de 2022. Se exploraron las bases de datos y buscadores PubMed, Science Direct, Scopus, LILACS y el Registro Central Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados. Los términos MeSH, DeSC y libres usados fueron “COVID-19”, “SARS-COV-2”, “Inhibitor TMPRSS2”, “Inhibitor transmembrane serine protease 2”, “Efficacy”, combinándolos con los operadores booleanos AND y OR. Además, se incluyeron artículos encontrados por búsqueda manual.

La selección de los registros se realizó inicialmente de forma independiente, se removieron los artículos duplicados y luego se hizo la revisión por título y resúmenes. De manera posterior, se extrajeron los datos esenciales de cada estudio en una plantilla de Microsoft Excel en la que se registró título del manuscrito, autores, año de publicación, objetivo del estudio, metodología y resultados encontrados. En los resultados se verificó la evaluación de uno o varios desenlaces como son: estancia hospitalaria, tiempo de mejoría, estancia en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de oxigenoterapia o ventilación mecánica y mortalidad. Cuando existían dudas sobre la inclusión o no de un

artículo a la revisión la decisión final fue aquella que reflejara el consenso del grupo de investigadores.

Con el fin de realizar una apreciación crítica de la literatura incluida, los ensayos clínicos se sometieron a la Escala PEDro (23) la cual consta de 11 preguntas relacionadas con la validez interna y la presentación del análisis estadístico, asignando un punto si se cumplía el ítem y 0 si no. Respecto a los estudios observacionales, se usó la escala MINORS (24) que cuenta con un total de 12 ítems a los que se les otorgó un puntaje de 0 si no se reportaba la característica valorada, 1 si el reporte era inadecuado y 2 si se reportaba de forma adecuada. Finalmente, los reportes de caso se revisaron usando Single-Case Experimental Design Scale (SCED) constituida por 11 ítems de los cuales 10 establecen la calidad metodológica y 1 la utilización de análisis estadístico (25).

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó un total de 779 artículos de los cuales se eliminaron 16 por encontrarse duplicados entre las bases de datos; posteriormente, se removieron 760 por título y 9 tras realizar la lectura de los resúmenes. De los 14 documentos elegibles se eliminaron 2, uno por ser un estudio de fase 2 que no evaluaba desenlace en pacientes y otro por encontrarse disponible en preprint puesto que no había culminado la etapa de revisión por pares. Finalmente, se incluyeron 12 publicaciones como se muestra en la Figura 1.

De los 12 artículos vinculados a la revisión 6 eran ensayos clínicos controlados aleatorizados, 2 estudios de cohorte con orientación retrospectiva, 3 series de casos y un reporte de caso. Con respecto a los ensayos clínicos, los tamaños de muestra regularmente eran pequeños (media 91 ± 64) y la comparación consistía en terapia estándar frente a la terapia estándar más el inhibidor de la TMPRSS2, con un tiempo de duración de la intervención que oscilaba entre 5 y 14 días. En el Cuadro 1 se sintetizan los estudios teniendo en cuenta autor, año, país de realización, diseño, número de pacientes incluidos, fármaco administrado y resultados principales (26-36).

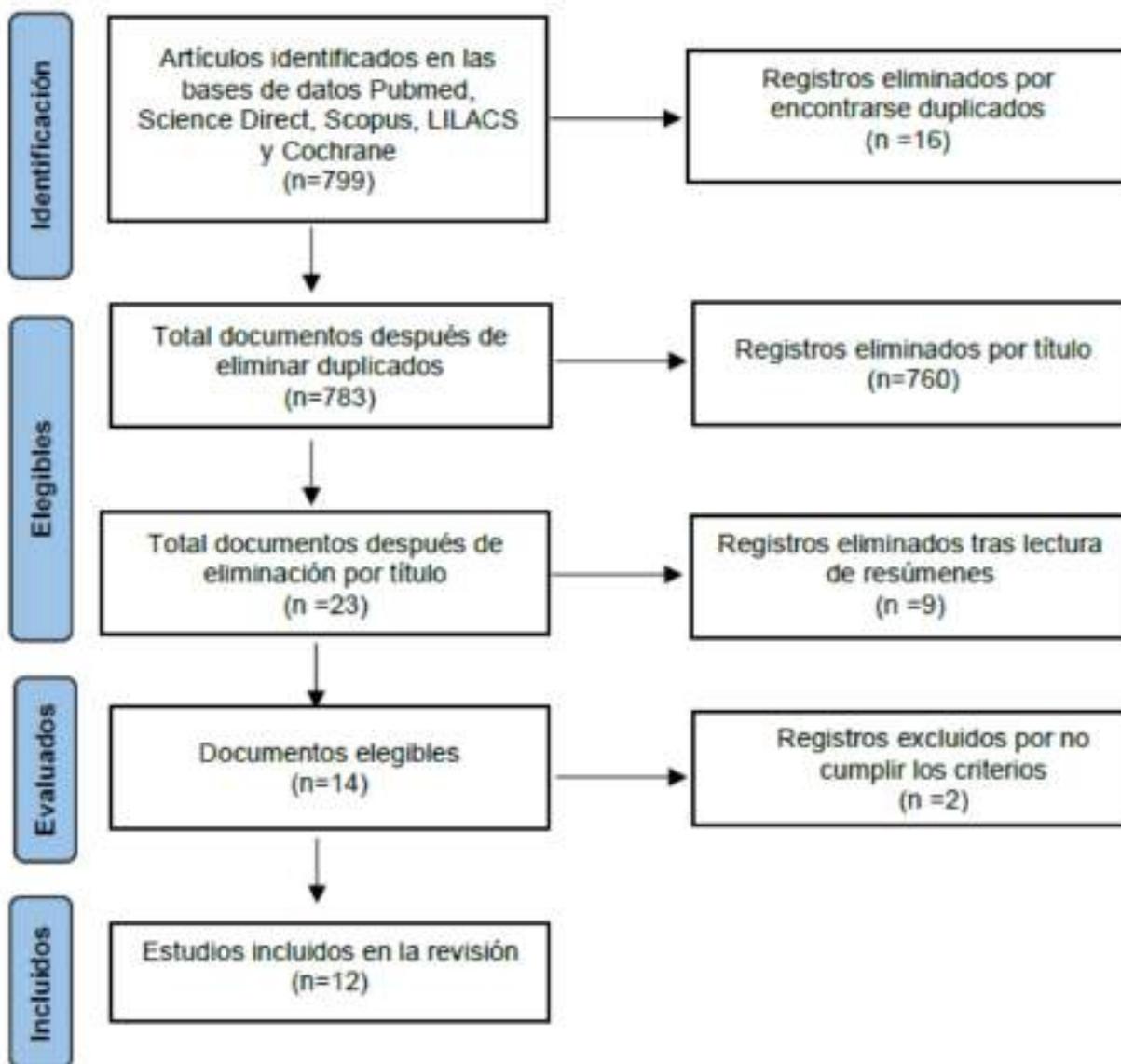


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos.

Con relación a la apreciación crítica de la evidencia, usando la escala PEDro se encontró que en 5/6 ensayos no hubo enmascaramiento, por lo que la calificación varió entre 7 y 11. En el caso de los estudios observacionales, la

escala MINORS arrojó un puntaje entre 19 y 20, y finalmente, la puntuación de los reportes de casos osciló entre 6 y 8 tras someterlos a la SCED (Cuadros 2-4).

Cuadro 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión.

AUTOR/AÑO	PAÍS	DISEÑO	PACIENTES	FÁRMACOVÍA/DOSIS	RESULTADOS
Gunst y col. 2021(26)	Dinamarca	Ensayo clínico	n=205 Intervención: 137 Placebo: 68	Camostat/ oral/200 mg tvd.	No hubo diferencia en el tiempo hasta la mejoría (mediana de 5 días en ambos grupos p=0,003) ni la duración de suplemento de oxígeno (4 días). La mortalidad fue del 10% en el grupo de intervención y 18% en grupo placebo.
Quinn y col. 2021(27)	Reino Unido	Ensayo clínico	n=44 Intervención: 22 Tratamiento estándar: 22	Nafamostat /intravenoso/4,8 mg/kg/día	La estancia hospitalaria fue más baja en el grupo con Nafamostat en comparación con el tratamiento estándar (9±8,4 versus 6,1±6). Sin embargo, no hubo diferencias en los días de requerimiento de oxígeno ni en la mortalidad.
Zhuravel y col. 2021(28)	Rusia	Ensayo clínico	n=102 Intervención: 52 Tratamiento estándar: 50	Nafamostat /intravenoso/ 4,8 mg/kg/día	No hubo diferencias en el tiempo hasta la mejoría clínica entre grupos (mediana de 11 p=0,953). La mortalidad fue del 1,9% en el grupo de intervención y 4% en el grupo control.
Tolouian y col. 2021 (29)	Irán	Ensayo clínico	n=100 Intervención:48 Control: 52	Bromhexina/ oral/ 8 mg cuatro veces al día	No hubo diferencias entre grupos en la mediana de tiempo hasta la mejoría clínica (Nafamostat 7 días versus control 6 días). La mortalidad fue similar en el grupo intervención frente al control (4,2 y 3,9% respectivamente p=1,0).
Li y col. 2020(30)	China	Ensayo clínico	n=18 Intervención: 12 Control: 6	Bromhexina/ oral/ 32 mg tvd.	No hubo diferencia en la mediana de tiempo de recuperación, Bromhexina: 16 RIC= 6 días y control: 15,5 días. El porcentaje de pacientes que requirieron oxígeno suplementario fue similar entre el grupo de intervención y el control (16,7 y 33% p=0,11 respectivamente).
Ansarin y col. 2020(19)	Irán	Ensayo clínico	n=78 Intervención: 39 Tratamiento estándar: 39	Bromhexina/ oral/ 8 mg tvd.	El uso de bromhexina se asoció a menor ingreso a UCI (5% frente a 28% p=0,006), menor frecuencia de intubación (2,5% frente a 23% p =0,007) y muerte al día 28 (0 frente a 5, p = 0,027).
Inokuchi y col. 2021(31)	Japón	Cohorte	n=15.859 Expuestos:121 no expuestos: 15.738	Nafamostat NR	El 37,2% de los pacientes tratados con nafamostat frente a 4,6% del grupo control fueron internados en cuidados intensivos. La mortalidad hospitalaria fue del 13,2% y 5 % respectivamente, p<0,001.
Sakr y col. 2021(32)	Emiratos Árabes Unidos	Cohorte	n=371 Expuestos: 141 No expuestos :230	Camostat/ oral/200 mg tvd.	Los pacientes expuestos al tratamiento requirieron ventilación mecánica con menor frecuencia que aquellos que no lo recibieron (9,2 frente a 17,8% p=0,01). Por otro lado, la mortalidad hospitalaria fue de 9% en pacientes con camostat, frente a 26,5% p< 0,001, en el grupo no expuesto.
Takahashi y col. 2020 (33)	Japón	Reporte de caso	n=1 paciente de 65 años	Nafamostat/ oral/200 mg/24 h/5 días	Mejoría de la condición respiratoria y reducción del oxígeno administrado de 15 L/min a 2 L/min.
Jang y col. 2020 (34)	Corea del sur	Serie de casos	n=3 pacientes mayores de 65 años	Nafamostat/oral/ 200 mg/24h y Camostat/oral/ 600 mg/día	En los tres pacientes tratados con mesilato de Nafamostat la saturación de oxígeno se mantuvo en por encima de 98%, sin requerimiento de oxígeno. Además, se observó mejoría en radiografías de tórax.
Doi y col. 2020 (35)	Japón	Serie de casos	n=11 pacientes	Nafamostat/ infusión Intravenosa continua / 0,2 mg/kg/hr	Se encontró una baja tasa de mortalidad en los pacientes tratados nafamostat combinado con favipiravir (9%), 8 pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva, y 3 ECMO.
Hofmann y col. 2020 (36)	Alemania	Serie de casos	n= 11 pacientes Camostat: 6 Hidroxiclooroquina: 5	Camostat/ oral/200 mg tvd.	El tratamiento con camostat se asoció a una mejoría de la gravedad clínica. En el grupo de intervención la relación PaO ₂ /FIO ₂ incrementó de 159 al día 1 a 240 al día 8, sin embargo, en los pacientes tratados con hidroxiclooroquina descendió de 132 a 120. No hubo diferencias en la mortalidad.

Tvd: Tres veces al día. RIC: rango intercuartílico. NR: no reporta. ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea. UCI: unidad de cuidados intensos.

INHIBIDORES DE LA TMRSS2

Cuadro 2. Calificación de los ensayos clínicos evaluados con la escala PEDro.

N	Autor(es)	Los criterios de elección fueron especificados	Los sujetos fueron aleatoriamente asignados en grupos	La asignación a los grupos fue cegada	Los grupos recibieron una intervención de base similar al inicio	Hubo seguimiento para todos los grupos	Todos los tratamientos fueron cegados	Todos los evaluadores fueron cegados	Las mediciones de al menos un resultado fueron obtenidas en más del 85% de los sujetos	Todos los sujetos recibieron el tratamiento o condición de control	Los resultados de comparación estadística entre grupos fueron reportados	El estado previo medido y de variabilidad para al menos un resultado clave	Puntaje
1	Quinn y col. 2021 (26)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11
2	Quinn y col. 2021 (27)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	7
3	Zhanavel y col. 2021 (28)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	7
4	Talozana y col. 2021 (29)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	7
5	Li y col. 2020 (30)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	7
6	Amarin y col. 2020 (19)	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	7

■ 0 ■ 1

Cuadro 3. Calificación de los estudios observacionales

N	Autor(es)	Un objetivo claramente establecido	Inclusión consecutiva de pacientes	Recolección prospectiva de los datos	Resultados apropiados para el objetivo del estudio	Evaluación imparcial de los resultados	Periodo de seguimiento apropiado para el objetivo de estudio	Pérdida en el seguimiento menor al 5%	Cálculo del tamaño de muestra del estudio	Un grupo de control asociado	Grupos contemporáneos	Estratificación basal de grupos	Análisis estadístico adecuado	Puntaje
1	Bohlander y col. 2021 (31)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20
2	Neki y col. 2021 (32)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19

■ 0 ■ 1 ■ 2

Cuadro 4. Calificación de los estudios de caso evaluados con la escala SCED

N	Autor(es)	Historia clínica	Se da una definición operacional del comportamiento objetivo que puede utilizarse para medir el curso del tratamiento.	El diseño del estudio permite establecer la eficacia del tratamiento	Línea de base	Muestra suficiente del comportamiento durante el tratamiento	Registro de datos	Fiabilidad entre evaluadores	Independencia de los assessores	Análisis estadístico	Los resultados de la terapia no están limitados a un individuo o situación concreta	Generalización	Puntaje
1	Takahashi y col. 2020 (33)	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	6
2	Jung y col. 2020 (34)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	8
3	Doi y col. 2020 (35)	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	8
4	Hofmann y col. 2020 (36)	0	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	7

■ 0 ■ 1

DISCUSIÓN

A la luz de estudios *in vitro* y en modelo animal hasta ahora publicados, los inhibidores de la TMPRSS2 suponen una importante opción de tratamiento para los pacientes con COVID-19, dado que han demostrado potencial para impedir la entrada del SARS-CoV-2 a la célula del huésped y reducir la infección (37,38).

A pesar de lo anterior, los resultados en pacientes siguen siendo controversiales y la evidencia hasta ahora obtenida está constituida por pocos estudios, en su mayoría de carácter observacional o ensayos clínicos con tamaños de muestras pequeñas. En la presente revisión, de los 12 estudios el 50 % eran ensayos clínicos generalmente abiertos; de estos 3 evaluaron el uso de la bromhexina (19,29,30), 2 el uso de Nafamostat (27,28) y uno el tratamiento con camostat (26), teniendo en común los hallazgos poco prometedores en relación con el impacto en el desenlace de pacientes con COVID-19.

Tolouian y col. (29) en un grupo de 100 sujetos de los cuales 48 recibieron bromhexina oral a 8mg cuatro veces al día encontró que no hubo diferencias frente al grupo control en el tiempo de mejoría clínica, la duración de la oxigenoterapia, la estancia en cuidados intensivos, ni la mortalidad al día 28 (4,2 % y 3,9 % respectivamente $p=1.0$), hallazgos que guardan relación con lo dicho en otro ensayo incluido (30). Sin embargo, Los datos anteriores contrastan con lo publicado por Ansarin y col. (19) quienes aseguran que el uso de bromhexina se relaciona con un menor porcentaje de ingreso a UCI (5 % frente a 28 % $p=0,006$), menor frecuencia de intubación (2,5 % frente a 23 % $p=0,007$) y muerte al día 28 (0 frente a 5, $p=0,027$).

En cuanto al Nafamostat, en los dos ensayos clínicos incluidos no se encontró diferencias significativas en el tiempo hasta la recuperación, días de requerimiento de oxígeno, ni en la mortalidad cuando este es administrado por vía intravenosa a 4,8 mg/kg/día (27,28). A pesar de lo anterior, vale la pena destacar que Zhuravel y col. (28) en el análisis de subgrupo de 36 pacientes con puntaje inicial de la escala News ≥ 7 (102 conformaban la muestra estudiada), el

Nafamostat se mostró superior al tratamiento estándar en términos de mediana de tiempo hasta la mejoría de la condición clínica (11 versus 14 días $p=0,012$). Por otro lado, en el único ensayo que evaluaba la eficacia del Camostat a dosis de 200 mg tvd frente a placebo, los autores no hallaron diferencias importantes en los desenlaces (26).

En relación con los estudios observacionales, todos coinciden en efectos positivos derivados del uso de los inhibidores de la TMPRSS2 en pacientes con COVID-19, sin embargo, la naturaleza de estos diseños no permite establecer recomendaciones fuertes. En las cohortes incluidas, las cuales sumaban un poco más de 15.00 pacientes, Nafamostat y Camostat se relacionaban con menor frecuencia de ingreso a UCI, menor requerimiento de ventilación mecánica e incluso reducción de la mortalidad (31,32).

Referente a los reportes y series de casos los autores destacan que el uso de Nafamostat conduce a una reducción gradual del a fracción inspirada de oxígeno (33), mejoría radiológica (34) y baja tasa de mortalidad (35); lo anterior se suma a lo reportado en 11 pacientes en los que el tratamiento con Camostat conllevó a un incremento de la media de PaO_2/FiO_2 de 159 a 240 en un tiempo de 8 días (36).

El pobre beneficio de los inhibidores de la TMPRSS2 en el desenlace de pacientes con COVID-19 evidenciado en los estudios invita a considerar algunas explicaciones, como la postulada en el estudio en marcha de Hornich y col. (39), los cuales sugieren que a diferencia del primer virus SARS, el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula huésped depende más de la expresión del receptor la ECA2 que de la activación por la TMPRSS2.

Para terminar, un enfoque de investigación futuro está relacionado con el efecto profiláctico de los inhibidores de la TMPRSS2 no sólo en la población general sino también en profesionales de la salud como ya se ha empezado a evaluar (40). Por otro lado, algunos autores han sugerido como alternativa el uso de los fármacos que disminuyan la expresión de la TMPRSS2, aunque los resultados en esta línea siguen siendo incipientes (41).

CONCLUSIÓN

A pesar de constituir un potencial tratamiento para los pacientes con COVID-19, los artículos incluidos sugieren que los inhibidores de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 tiene poco efecto en el desenlace de los pacientes con COVID-19. Los hallazgos positivos relacionados con los fármacos en mención, se circunscriben a estudios con un número reducido de sujetos o reportes de caso. Es imperativo considerar el desarrollo de investigaciones futuras en esta línea, considerando diseños metodológicos robustos y con mayor alcance poblacional.

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

Financiación: no hubo fuentes de financiación.

Agradecimiento: no hay reconocimiento especial a ninguna persona o entidad.

REFERENCIAS

1. Oliva J. SARS-CoV-2, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta*. 2020;3(2).
2. Palacios M, Santos E, Velázquez M, León M. COVID-19, una emergencia mundial de salud pública. *Rev Clin Esp*. 2020;221(1):55-61.
3. Organización Mundial de la Salud. Brotes epidémicos: Neumonía de causa desconocida - China. Publicado: 5 enero 2020 [consultado 6 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/es/>.
4. Organización Mundial de la Salud. Brotes epidémicos: actualización. Nuevo coronavirus China. Publicado: 12 enero 2020 [consultado 6 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/es/>.
5. Arandia J, Antezana G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con el COVID-19. *Gac Med Bol*. 2020;43(2):170-178.
6. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus. CDC, enero 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>.
7. Masters P. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193-292.
8. He B, Zhang Y, Xu L, Yang W, Yang F, Feng Y, et al. Identificación de diversos alfacoronavirus y caracterización genómica de un nuevo virus grave coronavirus similar al síndrome respiratorio agudo de murciélagos en China. *J Virol*. 2014;88(12):7070-7082.
9. Pastro G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogenia y Respuesta Inmune. *Int J Odontostomat*. 2020;14(3):331-337.
10. Saltigeral P, León X. Virus SARS-CoV2 ¿Qué se sabe al momento? *Acta Pediatr Méx*. 2020;(Supl 1):S3-S7.
11. Lam E, León A, León K, Llamo G, López R, Luzuriaga E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Hum*. 2021;21(2):417-432.
12. Santos N, Salas R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. *Medwave*. 2020;20(8):e8037
13. Gómez N, Hernández A, Ibanes C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica*. 2020;33(3):143-148.
14. Pastro G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Ent J Odontostomat*. 2020;14(4):501-507.
15. Contreras H, Padilla L. Regulación de la traducción mediada por la proteína NSP3 de rotavirus. *CONSEJO*. 2018;21(Supl 1): e20180152.
16. Maggio R, Corsini G. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res*. 2020;157:104837.
17. Hoffman M, Kleine H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
18. Yamamoto M, Kiso M, Sakai T, Iwatsuki K, Imai M, Takeda M, et al. The anticoagulant Nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 S protein-mediated fusion in a cell fusion assay system and viral infection *in vitro* in a cell-type-dependent manner. *Viruses*. 2020;12(6):629.
19. Ansarin K, Toluian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S, et al. Effect of Bromhexine on Clinical Outcomes and Mortality in COVID-19

- Patients: A Randomized Clinical Trial. *BioImpacts*. 2020;10(4):209-215.
20. Institute TJB. *Methodology for JBI Scoping Reviews. Reviewers' Manual*. Australia: The Joanna Briggs Institute; 2015.
 21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res*. 2005;8:19-32.
 22. Page M, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement and extensions: A scoping review. *Syst Rev*. 2017;6:263.
 23. Maher C, Sherrington C, Herbert R, Moseley A. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical Therapy*. 2003;83:713-721.
 24. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (MINORS): Development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*. 2003;73:712-716.
 25. Cascaes F, Valdivia B, da Rosa R, Barbosa Paulo, da Silva R. Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Rev Cuba Inf Cienc Salud*. 2013;24(3):295-312.
 26. Gunst D, Staerkea N, Pahusb M, Kristensenc L, Bodilsend J, Lohsee F, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor Camostat Mesilate in patients hospitalized with COVID-19, a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100849.
 27. Quinn T, Gaughan E, Bruce A, Antonelli J, O'Connor R, Li F, et al. Randomised Controlled Trial of Intravenous Nafamostat Mesylate in COVID Pneumonitis: Phase 1b/2a Experimental Study to Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *eBioMedicine*. 2022;76:103856.
 28. Zhuravel S, Khmelnitski O, Burlaka O, Gritsan A, Goloshchekin B, Kin S, et al. Nafamostat in Hospitalized Patients with Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia: A Randomised Phase II Clinical Trial. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101169.
 29. Tolouian R, Mulla Z, Jamaati H, Babamahmoodi A, Marjani M, Eskandari R, et al. Effect of Bromhexine in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Investig Med*. 2021;0:1-6.
 30. Li T, Sun L, Zhang W, Zheng C, Jiang C, Chen M, et al. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clinical and Translational Science*. 2020;13(6):1096-1102.
 31. Inokuchi R, Kuno T, Komiyama J, Uda K, Miyamoto Y, Taniguchi Y, et al. Association between Nafamostat Mesylate and In-Hospital Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Observational Study. *J Clinical Medicine*. 2021;11(1):116.
 32. Sakr Y, Bensasi H, Taha A, Bauer M, Ismail K. Camostat Mesylate Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonia. *Intensive Care Medicine*. 2021;47:707-709.
 33. Takahashi W, Yoneda T, Koba H, Ueda T, Tsuji N, Ogawa H, et al. Potential Mechanisms of Nafamostat Therapy for Severe COVID-19 Pneumonia with Disseminated Intravascular Coagulation. *Internat J Infectious Dis*. 2021;102:529-531.
 34. Jang S, Ji R. Three Cases of Treatment with Nafamostat in Elderly Patients with COVID-19 Pneumonia Who Need Oxygen Therapy. *Internat J Infectious Dis*. 2020;96:500-502.
 35. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N. The COVID-UTH Study Group. Nafamostat Mesylate treatment in combination with Favipiravir for patients critically ill with COVID-19: A Case Series. *Critical Care*. 2020;24(1):392.
 36. Hoffmann H, Moerer O, Alt-Epping S, Bräuer A, Büttner B, Müller M, et al. Camostat Mesylate May Reduce Severity of Coronavirus Disease 2019 Sepsis: A First Observation. *Critical Care Explorations*. 2020;2(11):e0284.
 37. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous Treatment of Human Bronchial Epithelial Cells with Serine and Cysteine Protease Inhibitors Prevents Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Entry. *J Virol*. 2012;86:6537-6545.
 38. Li K, Meyerholz D, Bartlett J, McCray P. 2021. The TMPRSS2 inhibitor nafamostat reduces SARS-CoV-2 pulmonary infection in mouse models of COVID-19. *MBio*. 2021;12(4):e0097021.
 39. Hörnich B, GroBkopf A, Schlagowski S. SARS-CoV-2 differs from SARS-CoV in the requirements for receptor expression and proteolytic activation to trigger cell-cell fusion and is not inhibited by Bromhexine. 2020. Dispponible: <https://doi.org/10.1101/2020.07.25.221135>
 40. Shapira T, Monreal I, Dion S. TMPRSS2 inhibitor acts as a pan-SARS-CoV-2 prophylactic and therapeutic. *Nature*. 2022;605:340-348.
 41. Al-Kuraishy H, Al-Gareeb A, Faidah H, Al-Maiyah T, Cruz N, Batiha G. The Looming Effects of Estrogen in Covid-19: A Rocky Rollout. *Front Nutr*. 2021;8:649128.

Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorders: A Narrative Review of Etiology, Pathophysiology, and Diagnosis

Síndrome Premenstrual y Desórdenes Disfóricos Premenstruales: Una Revisión Narrativa de la Etiología, Fisiopatología y Diagnóstico

José Núñez-Troconis

SUMMARY

The objective was to review and analyze narratively the etiology, pathophysiology, and diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. For that purpose, Latin-American and international references were reviewed on different web pages. Publications from 1995 to April 2022 were reviewed. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders are of theories diseases in medicine and are found among menstruating women of all ages. Symptoms of PMS vary from mild to severe enough to interfere with daily personal and occupational life. This review analyses the possible etiologies, the

pathophysiological mechanism, and how to make its diagnosis of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorders.

Keywords: *Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorders, menstrual cycle, etiology, pathophysiology, diagnosis*

RESUMEN

El objetivo fue revisar y analizar narrativamente la etiología, la fisiopatología y diagnóstico del síndrome de tensión premenstrual y el síndrome de desórdenes disfórico premenstrual. Para este propósito, se revisaron referencias latinoamericanas e internacionales en diferentes páginas electrónicas. Se revisaron publicaciones desde 1995 a abril 2022. El síndrome de tensión premenstrual y el síndrome de desórdenes disfórico premenstrual son una de enfermedades de teorías en medicina y son encontrados en mujeres en edad reproductiva. Los síntomas del síndrome de tensión premenstrual varían desde leve a suficientemente severos capaces de interferir con las actividades diarias. Esta revisión analiza las posibles etiologías, la fisiopatología y como se realiza el diagnóstico del síndrome de tensión premenstrual y de los desórdenes disfóricos premenstrual.

Palabras clave: *Síndrome de tensión premenstrual, desórdenes disfóricos premenstrual, ciclo menstrual, etiología, fisiopatología, diagnóstico.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.5>

ORCID: 0000-0002-5334-7265

Profesor Titular. Departamento de Ginecología y Obstetricia,
Facultad de Medicina
Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de
Medicina No XXXVII
Miembro Emérito de la Academia de Medicina del Zulia

Autor Responsable: E-mail: jtnunezt@gmail.com
Tel: 0414-361-5015

Recibido: 27 de julio 2022
Aceptado: 13 de agosto 2022

INTRODUCTION

There are three disorders related to menstruation or menstrual period: premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder, premenstrual migraine, and dysmenorrhea (1). Frank (2) has been mentioned as the first who described the premenstrual syndrome (PMS) in 1931, however, the phrase “premenstrual syndrome” was used first by Greene and Dalton (3) in their report of 84 cases in 1953, at that time it was used the term “Premenstrual Tension” and they (3,4) defined it as the commonest of the minor endocrine disorders.

A large number of reproductive-age women experience at least some form of menstrual symptoms. PMS is considered a common cyclical and recurrent health problem in women in their reproductive years and has been described as a group of predictable physical, cognitive, affective, and behavioral symptoms that occur cyclically during the luteal phase of the menstrual cycle and resolve at or within a few days of the onset of menstruation (5-7). Speroff (1) states “the simplest definition of the premenstrual syndrome is a common sense one: cyclic physical and behavioral symptoms that appear in the days preceding menses, are bothersome enough to interfere with work or lifestyle, and are followed by a symptom-free interval”. Other authors (8) defined PMS as a collection of emotional symptoms, with or without physical symptoms. To date, there is no universally accepted definition or diagnostic criteria for PMS (5,9).

The severity of PMS is influenced by age, race, ethnicity, and health status, particularly mental health (10), and, therefore, varies in the population, but symptoms are relatively constant in each woman over consecutive cycles, particularly for emotional symptoms. The severity of PMS symptoms varies from very mild or minor symptoms known as premenstrual molimina to severe symptoms call premenstrual dysphoric disorder (PMDD) (1,11). The World Health Organization’s International Classification of Diseases used ICD-9 code 625.4 for Premenstrual Tension Syndrome and lists PMS and PMDD under this heading; there was no separate diagnostic code for PMS or PMDD (5). However,

in 2019 the WHO change the classification of PMDD from ICD-10 to ICD-11 to differentiate it from the more common PMS by the severity of the symptoms and the requirement that they cause significant distress or impairment (12).

Since Mortola’s works (13,14), more specific criteria for the diagnosis were established. Also, strict and rigorous scientific standards were designed to evaluate the pathophysiology and establish treatments. Different authors (5,13-15) have mentioned that PMS is not a simple condition but a set of interrelated symptom complexes with multiples and different genotypes, phenotypes or subtypes, and several different pathophysiologic events which begin with ovulation.

In 1987, the American Psychiatric Association (16) in its *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised* (DSM-III-R) changed the diagnostic criteria of severe luteal phase symptoms and the name of PMS to luteal phase dysphoric disorder. In 1994, the association reviewed these criteria in the fourth edition (DSM-IV-R), and the name was changed again to premenstrual dysphoric disorder (PMDD) (15,17). The criteria established by APA require at least 5 symptoms, and at least one of them must be depressed mood, tension, affective lability, or irritability. Also, there must be impairment in at least one area of daily life. The premenstrual dysphoric disorder is presented in a small group of women but they are at the extreme end of PMS severity. Less rigorous definitions of PMS were subsequently published in the American College of Obstetricians and Gynecologists in 2000 (ACOG) (18); the World Health Organization International Classification of Diseases (ICD) 10th edition in 2004, and the Royal College of Obstetricians and Gynecologists criteria in 2007 (19). Although some authors (4) have mentioned that PMDD is a distinct clinical entity, however, PMDD has not been shown to be etiologically distinct from less severe adverse premenstrual symptoms (15). Premenstrual syndrome is mentioned in the DSM-IV-R discussion section for PMDD but it is not mentioned any specific diagnostic criteria. They mentioned (16,17) that the PMDD-relevant symptoms are mood problems, whereas, in PMS, physical symptoms play a more important role. So, PMDD is primarily a mood problem, and

PMS is primarily a physical one (15). However, the evidence does not support this conclusion. According to Johnson (15), premenstrual symptoms generally occur in groups and together which include physical, mood, and cognitive symptoms, and the distinguishing feature between groups of women is in the experienced severity and level of impairment of daily activities, rather than the type of symptom. The same author (15) said that luteal phase symptoms are more accurately classified as mild, moderate, and severe. PMDD is simply a severe PMS that affects dairy activity, and there is no need in clinical practice to make a distinction between severe PMS and premenstrual dysphoric disorder. So, PMS and PMDD are the same clinical entity with a broad spectrum of the syndrome (15).

MATERIAL AND METHODS

The present narrative review was conducted to investigate and analyzed recent and relevant studies about MSP and PMDD. Studies published in the English and Spanish languages were included in the review. In accordance with the PRISMA guidelines, we identified published studies through a systematic and electronic review of the literature searches of PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, and Embase. Web of Knowledge, DOAJ, and Google Scholar for original articles written in the English language and Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in the Spanish language. The searches included the keywords (Mesh): premenstrual syndrome, premenstrual tension, premenstrual dysphoric disorders, and the following search terms: (“premenstrual syndrome” AND “premenstrual dysphoric disorders OR etiology OR pathophysiology OR diagnosis”).

Selection criteria included randomized clinical trials, observational trials, open-label non-randomized trials, and case reports. Publications from 1995 to April 2022 were reviewed and analyzed. Also, it was checked, reviewed, and included older references during the search when they were relevant to the review.

Premenstrual syndrome/Premenstrual dysphoric disorder

Prevalence and Epidemiology

As we mentioned before PMS is a generic term that includes a broad group of emotional, behavioral, and physical symptoms that occur for several days to several weeks before menses and disappears following the menstrual period (9). The symptoms that occur repetitively during the luteal phase of the cycle are nearly universal among women who ovulate. Some are negative, but others are positive such as higher energy levels and increased productivity, increased sexual desire, more vivid dreaming, and increased creativity. Based on several large epidemiological studies, it appears that only about 10 % of women report no luteal phase symptoms, and approximately 50 % experience one or more symptoms that are mild, last only a few days, and are not bothersome; these women should not be diagnosed as having PMS (15).

Up to 90 percent of women report one or more physical, psychological, or behavioral symptoms during the luteal phase of their menstrual cycle without experiencing substantial disruption to their daily functioning (20). PMS is a common health problem in women of reproductive age and is defined as a collection of emotional symptoms, with or without physical symptoms, related to a woman's menstruation cycle, means that occurs during the luteal phase and disappear with menstrual flow. PMS, in which mild to moderate symptoms affect some facet or activities of the woman's life, occurs in 20 % to 32 % of premenopausal women and 30-40 % of the reproductive female population; the more severe symptoms of PMDD affect 3 to 8 percent of premenopausal women (20-23). PMS affects women's quality of life and economic and social performance. In another study, about 23 %-31 % of reproductive-aged women experience PMS to a degree that affects their daily lives (24). Also, PMS can cause mood disorders and their complications (25).

The symptoms are cyclic and recurrent. The symptoms can change in extent and strength during different cycles (26). Many women

experience PMS symptoms, particularly physical symptoms such as breast tenderness and swelling, at some time in their reproductive years, but do not perceive these symptoms as either distressing or debilitating (9). Although 50 %-90 % of reproductive-age women have at least mild premenstrual symptoms, approximately 30 %-40 % of women report PMS symptoms that are bothersome and required treatment, and 3 %-8 % of women suffer from PMDD that meets the strict DSM-IV criteria as we mentioned before (1,5,6,20,23). Angst et al. (23) reported that 8.1 % of the reproductive age women had severe psychological symptoms and 13.6 % of women mentioned had moderate symptoms.

PMS/PDMM appears to be most severe in the twenties to the mid-thirties. However, most women with premenstrual symptoms repress their symptoms without looking for medical support for diagnosis, management, and treatment (6). Freeman (9) mentions that PMS/PDMM women seek medical support approximately 10 years after they have the symptoms. This suggests that many women start to have PMS/PDMM symptomatology in their late teens or early twenties. Also, it is important to mention that the majority of women who seek care for this medical issue are over 30 years old and they describe that they have had the symptoms for several years. It is not clear whether the PMS/PMDD symptoms worsen with age or whether older women are more likely to ask for help for the problem. PMS/PMDD disappear after menopause however there is some evidence that perimenopausal symptoms may be more severe in women who have had severe PMS/PMDD symptoms (15). Deuster et al. (27) found a PMS prevalence of 8.7 % in the 18-24 years old group, 10.4 % in the 25-34 group, and 4.5 % in the 35-44 group. Eshetu et al. (28) found in university students between 17 to 26 years old a PMS prevalence of 37.9 % and half of them had a family history of PMS. However, Victor et al. (29) reported a prevalence higher, 49.9 %, in Brazilian university students between 18 to 24 years old; according to the authors 23.3 % had mild PMS, and 26.6 % had severe PMS or PMDD. Also, Rodriguez-Rezende et al. (30) mentioned a PMS and PMDD prevalence of 46.9 % and 11.1 %, respectively. Costanian et al. (31) found a prevalence of 63 % in university

students in Lebanon between 17 to 29 years old, the PMS prevalence was higher in the age group between 17 to 21 years, and 42.5 % mentioned suffering from severe PMS.

Premenstrual disorders

The premenstrual symptoms are triggered by the rise and fall of ovarian sex steroids at the time of ovulation and do not remit until the onset of the next menstrual flow, often persisting until approximately day 5 of the following cycle therefore is a disorder depending on the luteal phase events following the ovulation. The phase of the menstrual cycle between ovulation and menses, the luteal phase, is physiologically determined to last between 12 and 14 days. Premenstrual symptoms, by definition, do not begin before ovulation and are most severe during the last few days of the luteal phase.

Symptoms can occur throughout this phase; there is a relatively symptom-free interval in the late follicular phase of the menstrual cycle, between the end of menses and the onset of ovulation (19,32).

As we have mentioned before, PMS presents with typical features and a wide range of both somatic and psychological symptoms. The key characteristic is their timing, which must occur during all or part of the 2-week premenstrual phase and resolve during or shortly after menstruation. The persistence of symptoms during menstruation does not exclude the diagnosis; however, there must be a clear, symptom-free interval between the end of menstruation and the approximate time of ovulation.

The length of PMS symptoms varies between 1-3 days and 2 weeks. Symptoms often worsen substantially 6 days before, and peak about 2 days before, menses start (33,34), and they could last until the last day of the menstrual period; there must be a symptom-free interval before ovulation. Typically, women have the same set of symptoms from one cycle to the next (35). Women can have true or apparent comorbidity with premenstrual symptoms: 1.- they might have another psychiatric disorder at another point in their life (lifetime comorbidity); 2.- they might have an ongoing psychiatric or general

medical condition but concurrent premenstrual symptoms are not part of the co-occurring disorder (concurrent comorbidity); 3.- they might have an ongoing psychiatric or general medical condition that becomes worse pre-menstrually, usually defined as premenstrual exacerbation (4,36). Estimates for lifetime comorbidity between PMS and other mood disorders range from 30 % to 70 % (23,37,38). This prevalence is higher than it is expected, even taking into consideration that mood disorders are common in women (at least 30 % of women have a minor or major depressive disorder at some point in their lives) (20); estimates of comorbidity, however, might be inflated because of an overlap in symptoms. Notably, the risk of developing perimenopausal depression (39) and postnatal depression (40,41) has been reported to be higher in women who have PMS, leading some to suggest that these different conditions share a vulnerability to changes in gonadal steroid concentrations.

Etiology and Pathophysiology

PMS and PMDD are the theories of diseases in medicine, the theories list is seen in Table 1. As we mentioned, the etiology of PMS and PMDD is unknown, but the onset of symptoms is associated with ovarian hormone levels as we mentioned before, and the etiology may be complex and multifactorial (5,26,42). Women with PMS are hypersensitive to the normal hormonal level changes that occur during the menstruation cycle and express more symptoms with normal cycling levels of estrogen and progesterone (21,42,43). However, the role of ovarian hormones is unclear, but symptoms often improve when ovulation is suppressed or inhibited, during pregnancy and after menopause (21,26,42,44,45). Different authors (21,46) mention that PMS symptoms may alter or change as women are close to menopause; however, women who experienced PMS appear to have a greater risk of menopausal symptoms associated with hormonal fluctuations during the menopausal transition period (21). The evidence strongly suggests that PMS/PMDD result from an abnormal or exaggerated effect of cyclic changes in ovarian steroid hormones on central neurotransmitter mechanisms and serotonin, in particular, plays an important role in their pathophysiology (1). Different authors (46,47)

suggest that premenstrual complaints are caused by the drop in progesterone (P) concentrations in the late luteal phase and these changes are linked to changes in CNS neurotransmitters such as γ -aminobutyric acid (GABA). Other theories or hypotheses are that the symptoms are triggered by the preovulatory peak of Estradiol (E2), by the postovulatory increase in P, or both (48,49), however, these theories don't explain why the symptoms begin with the ovulation in some women and but later in the luteal phase in others, in others words, different patterns (20).

Since mood and behavioral symptoms are key features of PMS, underlying mechanisms must involve the brain. Sex steroids easily pass the blood-brain barrier, and sex steroid receptors are abundant in brain regions that regulate emotions and behavior, including the amygdala and the hypothalamus (20). One of the theories mentions or implicates as a cause of PMS/PMDD is the dysregulation or alteration of neurotransmitters like endorphins, serotonin, and GABA (5,20,32). Changes in hormone levels may influence centrally acting neurotransmitters such as serotonin (50). Yonkers et al. (20) have mentioned that serotonin terminals could exert a dampening influence on brain areas, such as the amygdala, that are under a parallel, the independent activating influence of sex steroids. The importance of serotonin for the regulation of mood and aggression, and the probable role of serotonin in modulating sex-steroid-driven behavior, suggests that serotonin could be involved in the pathophysiology of PMS. There is inconsistent evidence of circulating levels of endorphins in PMS patients. Women with PMS/PMDD may have an alteration in the GABA receptor complex response (5,51); studies have demonstrated that plasma GABA levels and the sensitivity of GABA receptors are reduced during the luteal phase (5). However, the most plausible theory is the serotonergic dysregulation with reduced serotonergic function (15,44,52). There is some evidence that PMS/PMDD is related to increased sensitivity to P in women with serotonin deficiency (50,53). Even more, the role of GABA in the pathophysiology of PMS/PMDD is based on the assumption that the PMS/PMDD symptoms or complaints are due to P withdrawal, the assumption that has been questioned (20). Also, there are important interactions between

GABAergic and serotonergic neurons (54,51), this interaction could imply that there is not a conflict between GABA and serotonin in the pathophysiology of PMS/PMDD (20).

The levels of sex steroids, estrogen, progesterone, and testosterone are normal, women with PMS may be more vulnerable to normal fluctuations. Some studies strongly suggested an abnormal response to normal hormonal changes (47,48). Maybe, this vulnerability could be in part related to serotonin (6). There is no proof of a relationship between PMS and prolactin (PRL), growth hormone, melatonin, thyroid hormone, adrenal activity, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), antidiuretic hormone, insulin, aldosterone, renin-angiotensin, and cortisol. Studies of well-defined patient populations also have failed to demonstrate any differences in the levels of testosterone (T), FSH, LH, PRL, sex hormone-binding globulin, melatonin, cortisol, and aldosterone between women with and without symptoms of PMS, in any phase of the menstrual cycle (1), but their secretion might be aberrant in women with PMS/PMDD (56). Additional to P theory, it has been mentioned other sex steroid metabolite, allopregnanolone (AlloP) which is a metabolite of P and its levels vary similarly to progesterone with a rise in the luteal phase of the menstrual cycle (57,58). In patients with PMS, AlloP levels are low both in the follicular and luteal phases (59,60). This appears to be due to impaired synthesis of allopregnanolone by the corpus luteum and other steroidogenic organs. AlloP is a positive modulator of the GABA receptor and a potent neurotransmitter with effects on mood, behavior, and cognitive function. AlloP has a bimodal action on mood symptoms similar to benzodiazepines, barbiturates, and alcohol. In high doses, it produces anxiolytic, anti-aggressive, sedative, and antiepileptic effects, and some studies (61) have demonstrated that a higher level of AlloP in women with PMS/PMDD might have a GABA receptor dysfunction. In low doses, it causes severe emotional reactions in a group of individuals (2 %-3 %) and a moderate reaction in up to 20 % of women (62). Rapkins et al. (59) suggested that low levels of AlloP in women with PMS may lead to an enhanced GABA-mediated inhibition during states of altered central nervous system lowered metabolite

levels could contribute to the genesis of various mood symptoms of the disorder, such as anxiety, tension, depression and excitability.

The thyroid function is normal in women with PMS (63); approximately 10 % of women with PMS have abnormal thyroid function, but the prevalence is not significantly different from that of subclinical hypothyroidism in the general population (1). Overall, the thyroid-stimulating hormone (TSH) response to thyroid-releasing hormone (TRH) is normal. Although abnormal responses (both exaggerated and blunted) are observed more often in women with PMS, they occur during both phase follicular and luteal (49).

Also, vitamin and mineral deficiencies including zinc, vitamin A, vitamin E, vitamin D, thiamine, magnesium, and pyridoxine (vitamin B6) have been implicated but the data show inconsistent scientific evidence (1).

Studies in twins have found evidence to suggest that genetic factors could predispose to PMS/PMDD (64,65). The correlation between menstrual symptoms in mothers and daughters and between sisters suggests a genetic influence but also might reflect a learned or conditioned response (66). Whereas many have speculated that differences in personality, stress levels, or coping mechanisms may play a role in PMS, there is little or no evidence to support the hypothesis (67). Other possible factors are high body mass index (68) and traumatic events (69). Also, deficiency of prostaglandins related to an inability to convert linoleic acid to prostaglandin precursors has been mentioned as a cause of PMS/PMDD (70) (Table 1).

Clinical symptoms

PMS/PMDD is found among menstruating women of all ages as has been mentioned. Symptoms of PMS vary from mild to severe enough to interfere with daily personal and occupational life. There are no specific physical findings or laboratory tests that can be utilized to make the diagnosis of PMS (5). PMDD is also referred to as severe PMS, which is characterized predominantly by emotional symptoms according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV and V)

Table 1
PMS/PMDD Theories

Low progesterone levels
Low Allopregnanolone levels
High estrogen levels
Falling estrogen levels
Changes in the estrogen/progesterone ratio
Increased aldosterone activity
Increased renin-angiotensin system activity
Increased adrenal activity
Endogenous opiate withdrawal
Subclinical hypoglycemia
Central changes in catecholamines
Responsiveness to prostaglandins
Vitamin and mineral deficiencies
Excess prolactin secretion

Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Menstruation-related Disorders, Chapter 14. 9th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2020.p.1150-1213.

The most common symptoms are categorized as physical, psychological, and behavioral or emotional

a.-Physical symptoms: include tiredness, edematous sensation, abdominal cramps, pain and bloating, fatigue, nausea, breast fullness, tenderness/mastalgia, dizziness, headache, weight gain, back pain, body aches, edema of the extremities, water retention, hot flushes, joint/muscle pain (9,11, 15,20,21,26,42).

b.-Psychological symptoms: also called emotional symptoms., include nervousness, anger, irritability, depressed mood, mood swings, confusion, forgetfulness, restlessness, loneliness, decreased self-esteem, sadness, depression, decreased or lack of concentration, anxiety, tension, feeling confused (9,11, 15,20,21,26,42).

c.-Behavioral symptoms: appetite swings or changes such as a craving for sweet or salty or overeating, hyperinsomnia/insomnia, dysphoria, affect lability, lack of energy, fatigue, dizziness, feeling overwhelmed or out of control, decreased interest in usual or routine activities, changes in sexual interest, and social withdrawal (9,11, 15,20,21,26,42).

PMD/PMDD symptoms present with typical features, although a wide range of both somatic and psychological symptoms has been reported (19). The key characteristic is their timing, which must occur during all or part of the 2-week premenstrual phase; the symptoms are most severe during the last few days of the luteal phase and resolve during menstruation (11,19). The persistence of symptoms during menstruation does not preclude the diagnosis; however, there must be a clear, symptom-free interval between the end of menstruation and the approximate time of ovulation; thus, for many women, there may be only 7-10 days each month without premenstrual symptoms. This cyclical chain of events must occur in most menstrual cycles (typically two out of every three). Suppression of ovulation will result in a major reduction or elimination of symptoms. It should be noted that suppression of ovulation may cause estrogen deficiency with symptoms or side effects similar to those of PMS, and could potentially confound diagnosis; however, they will be non-cyclical in nature. Also, PMS/PMDD must not be a premenstrual exacerbation of another psychiatric, physical, or medical disorder, but the severity or impact of symptoms could have a substantial negative impact on activities of daily living and quality of life and affect normal daily functioning, interfere with work, school performance or interpersonal relationships or cause significant distress (11,19). Once the PMS/PMDD symptoms begin, unless treated, the cyclic symptoms recur monthly and persist with most cycles until the waning of ovulation with the menopausal transition Symptoms recur within one to two cycles after discontinuation of treatment and spontaneous remission is unusual (11).

PMS symptoms usually start to be problematic in the adolescent years (32) and decline in the climacteric. Symptoms are most severe in the 20s to mid-30s but women are most likely to seek treatment after the age of 30 years (9). Usually, pregnancy offers a break from PMS but there is an increased risk of postpartum depression (71). Usually, PMS/PMDD patients describe having the symptoms for several years but it is not clear whether PMS/PMDD premenstrual dysphoria worsens with age or whether older women are simply more likely to ask for help for this problem. PMS/PMDD resolves after menopause

as we mentioned before, although there is some evidence that perimenopausal symptoms may be more severe in women who have had severe PMS/PMDD (15).

In 1980, a multidisciplinary US National Institutes of Health consensus conference on PMS proposed criteria that were adopted by the Diagnostic and Statistical Manual III (DSM III) (16) to define the severe form of this condition. Originally entitled "late luteal phase dysphoric disorder"; in 1994 (17), it was renamed "premenstrual dysphoric disorder" (PMDD). The diagnosis of PMDD stipulates or establishes: 1.- the presence of at least five luteal-phase symptoms, at least one of which must be a mood symptom (depressed mood, anxiety or tension, affect lability, or persistent anger and irritability); 2.- two cycles of daily charting to confirm the timing of symptoms; and 3.- evidence of functional impairment. Finally, symptoms must not be the exacerbation of another psychiatric condition (17) A problem with the PMDD diagnosis is that many women with clinically significant premenstrual symptoms do not meet full diagnostic criteria; they might not have a prominent mood symptom, or the five different symptoms required as a minimum by DSM IV. The American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) has attempted to rectify this situation by defining moderate to severe PMS; the criteria are the presence of at least one psychological or physical symptom that causes significant impairment and is confirmed by means of prospective ratings (72). Despite differences between diagnostic systems, women with clinically significant PMS described in scientific reports usually correspond to those with a diagnosis of PMDD (20).

Pattern of symptom expression

As was mentioned before, the length of symptomatology varies between a few days and 2 weeks; symptoms often worsen substantially 6 days before, and peak about 2 days before the menstrual period begins (33,34). Among the psychological symptoms, anger and irritability are the most severe complaints and start slightly earlier than other symptoms (33). It is not rare

that symptoms can persist into the next menstrual cycle but, by definition, there must be a symptom-free interval before ovulation (10,33,34). Usually and typically, women who have a set of symptoms in one cycle will have the same set of symptoms in the next one (41). Also, several patterns of true symptoms and apparent comorbidity can occur at the same time in a woman with PMS. The possible patterns: 1.- she might have another psychiatric disorder at another point in her life (lifetime comorbidity); 2.- she might have an ongoing psychiatric or general medical condition and concurrent premenstrual symptoms that are not part of the co-occurring disorder (concurrent comorbidity); 3.- she might have an ongoing psychiatric or general medical condition that becomes worse premenstrually, usually defined as premenstrual exacerbation (4,17). Estimates for lifetime comorbidity between PMS and other mood disorders range from 30 % to 70 % (4,73). According to Yonkers et al. (20), this prevalence is higher than one would expect, even taking into consideration that mood disorders are common in women (at least 30 % of women have a minor or major depressive disorder at some point in their lives) and comorbidity might be inflated because of an overlap in symptoms. Anxiety disorders also occur at a higher rate in women with PMS/PMDD (74,75). Patients with PMS/PMDD have an increased tendency to have a panic attack when they are exposed to substances as such lactate, and carbon dioxide, suggesting that panic disorder and PMS/PMDD share some pathophysiological mechanisms (74,75).

Diagnosis

Many groups have published diagnostic criteria for premenstrual diseases, including the World Health Organization, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), International Society for Premenstrual Disorders (ISPMD), and the American Psychiatric Association (APA; DSM-5) (76).

Clinical history is key to the diagnosis of PMS/PMDD. To establish the PMS/PMDD diagnosis is important to keep in mind that the symptoms, as has been mentioned, must be: 1.- characteristic of PMS/PMDD; 2.- limited to the luteal phase;

3.- producing problems to the woman, and 4.- not explained better than some other pathology or disorder (72).

The PMS/PMDD symptoms are physical, psychological, and behavioral symptoms as has been mentioned before. The ACOG in a Practice Bulletin was published in 2000 (69), based on the work of Mortola (13). PMS can be diagnosed according to the ACOG diagnosis criteria (72): 1.- the patient mentions having at least one of the affective and one physical or somatic symptoms and reports having the symptoms five days before the beginning of menses in the previous three menstrual cycles; 2.- The symptomatology must be prospectively recorded in at least 2 cycles; 3.- the symptoms must cease within 4 days of the onset of the menstrual period and not appear until after day 12 of the menstrual cycle; 4. The patient must not be taking any medication, hormone therapy, recreational drugs, or alcohol that could cause any dysfunction in social or work activities. Table 2 shows the psychological and physical symptoms according to ACOG Practice Bulletin.

Table 2
Symptoms ACOG Practice Bulletin 2000

Psychological/Affective	Physical/Somatic
Depression	Breast tenderness
Angry outbursts	Abdominal bloating
Irritability	Headache
Anxiety	Edema of extremities
Confusion	
Social withdrawal	

ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin: No 15. Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 2000;95(Suppl 4):1-9. Retraction in: *Obstet Gynecol.* 2012;120(2 Pt 1):405.

According to the original article by Mortola (13,14), specific dysfunction in daily activities includes marital/relationship discord, parenting problems, social isolation, legal problems, suicidal ideation, school or work-related problems such as poor performance, poor attendance, tardiness, and seeking medical care for somatic complaints.

The diagnosis of PMS and PMDD depends on the presence of typical symptoms, their timing, severity, and the exclusion of other diagnoses. Both diagnoses require a prospective symptom diary documenting specific cyclic symptoms associated with the luteal and menstrual phases of the cycle and are severe enough to adversely impact the social functioning and quality of life of the affected women (77). The specific group of symptoms in a given individual is much less important than the cyclic nature of the symptom complex and its temporal relationship with menses. When symptoms are charted accurately, as much as 40 % of women presenting with presumed PMS do not exhibit the distinctly cyclic pattern required for diagnosis and have an underlying mood or anxiety disorder (78).

There are different criteria protocols to make the PMS/PMDD diagnosis; there are several criteria used for diagnosing PMS/PMDD such as the guidelines from the National Institute of Mental Health (NIMH), the University of California at San Diego (UCSD), and the APA, as they appear in the current Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (1,79,80).

According to the NIMH criteria, the diagnosis of PMS also should require at least a 30 % increase in the severity of symptoms over the 5 days before menses, compared with the 5 days after onset of menses. These changes have to be registered in a daily symptom diary for at least two consecutive cycles (26).

According to UCSD criteria, at least one of the following affective and somatic symptoms during the five days before menses in each of the three previous cycles:

1.- Affective symptoms: depression, angry outbursts, irritability, anxiety, confusion, social withdrawal.

2.- Somatic symptoms: breast tenderness, abdominal bloating, headache, swelling of extremities.

Symptoms relieved from days 4 through 13 of the menstrual cycle

Based on the UCSD and NIMH criteria, it is estimated that approximately 5 % of women of reproductive age can be diagnosed with disruptive PMS (5,70,81,82).

The most commonly used criteria for the diagnosis of PMDD are those proposed by the APA, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5” (DSM-V):

Criteria A: In the majority of menstrual cycles in the past year, at least five symptoms must be present in the final week before the onset of menses, and start to improve within a few days after the onset of menses, and become minimal or absent in the week post-menstrual (9,17,21):

- 1.-Markedly depressed mood, feelings of hopelessness, or self-deprecating thoughts.
- 2.-Marked anxiety, tension, feelings of being “keyed up” or “on edge”.
- 3.- Marked affective lability (e.g., feeling suddenly sad or tearful or increased sensitivity to rejection).
4. Persistent and marked anger or irritability or increased interpersonal conflicts.
- 5.-Decreased interest in usual activities (e.g., work, school, friends, hobbies).
- 6.-Subjective sense of difficulty in concentrating.
- 7.-Lethargy, easy fatigability, or marked lack of energy.
- 8.-Marked change in appetite, overeating, or specific food cravings.
- 9.- Hypersomnia or insomnia.
- 10.-A subjective sense of being overwhelmed or out of control
- 11.-Other physical symptoms, such as breast tenderness or swelling, headaches, joint or muscle pain, a sensation of “bloating,” weight gain.

Criteria B: one (or more) of the following symptoms must be present:

1. Marked affective lability (e.g., mood swings; feeling suddenly sad or tearful, or increased sensitivity to rejection).
2. Marked irritability or anger or increased interpersonal conflicts.
3. Marked depressed mood, feelings of hopelessness, or self-deprecating thoughts.
4. Marked anxiety, tension, and/or feelings of being keyed up or on edge.

Criteria C: one (or more) of the following symptoms must additionally be present, to reach a total of five symptoms when combined with symptoms from Criterion B above.

1. Decreased interest in usual activities (e.g., work, school, friends, hobbies).
2. Subjective difficulty in concentration.
3. Lethargy, easy fatigability, or marked lack of energy.
4. Marked change in appetite; overeating; or specific food cravings.
5. Hypersomnia or insomnia.
6. A sense of being overwhelmed or out of control.
7. Physical symptoms such as breast tenderness or swelling, joint or muscle pain, a sensation of “bloating,” or weight gain.

Criteria D: the symptoms are associated with clinically significant distress or interference with work, school, usual social activities, or relationships with others (e.g., avoidance of social activities; decreased productivity and efficiency at work, school, or home).

Criteria E: the disturbance is not merely an exacerbation of the symptoms of another disorder, such as major depressive disorder, panic disorder, persistent depressive disorder (dysthymia), or a personality disorder (although it may co-occur with any of these disorders).

Criteria F: criteria A should be confirmed by prospective daily ratings during at least two symptomatic cycles. (Note: The diagnosis may be made provisionally before this confirmation.)

Criteria G: the symptoms are not attributable to the physiological effects of a substance

(e.g., a drug of abuse, a medication, other treatment) or another medical condition (e.g., hyperthyroidism)

It is important to mention that the symptoms in criteria A–C must have been met for most menstrual cycles that occurred in the preceding year. According to the APA criteria, the prevalence of PMS in women of reproductive age is 5 % (Definition of PMS).

Also, it is important to mention that the diagnosis of PMS requires both affective and

somatic symptoms whereas the diagnosis of PMDD can include but does not require somatic symptoms. Another distinction between the two disorders is that PMDD may be superimposed on another psychiatric disorder, whereas the diagnosis of PMS can only be made in their absence (1).

The diagnosis of PMS also should require at least a 30 % increase in the severity of symptoms over the 5 days before menses, compared with the 5 days after onset of menses, according to the guidelines from the NIMH (1,79) and based on USCD and NIMH criteria, it is estimated that approximately 5 % of women of reproductive age can be diagnosed with complete remission of PMS (1,73).

The diagnoses of PMS and PMDD must be differentiated from other underlying psychiatric disorders, which are common among women with similar symptoms (1,83). Also, medical conditions, such as hyperthyroidism and hypothyroidism, should be excluded.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has established its own PMS diagnosis criteria (11,18,72):

A.- Criteria for PMS diagnosis

At least one or more bothersome affective and somatic symptoms, plus additional criteria

Emotional symptoms

- i. depression
- ii. angry outbursts
- iii. irritability
- iv. crying spells
- v. anxiety, tension
- vi. confusion
- vii. social withdrawal
- viii. poor concentration
- ix. insomnia
- x. increased nap-taking
- xi. changes in sexual desire

Physical symptoms

- i. thirst and appetite changes (food cravings)
- ii. breast tenderness
- iii. bloating and weight gain
- iv. headache
- v. swelling of the hands or feet
- vi. aches and pains
- vii. fatigue
- viii. skin problems
- ix. gastrointestinal symptoms
- x. abdominal pain

To diagnose PMS, the woman's symptoms must

- 1) present in the 5 days before a period for at least three menstrual cycles in a row
- 2) end within 4 days after a period starts
- 3) interfere with some normal activities

The patient has to keep a record of symptoms. Each day for at least 2 to 3 months, the symptoms have to be written and rated.

B.- Criteria for PDMM diagnosis

At least five symptoms, including one of the first four core symptoms below with moderate-to-severe intensity, plus additional criteria

- i. Depressed mood
- ii. Anxiety, tension
- iii. Labile mood
- iv. Irritability, anger
- v. Decreased interest in usual activities or social withdrawal
- vi. Difficulty concentrating/confusion
- vii. Fatigue, tiredness
- viii. Appetite changes (overeating/cravings)
- ix. Hypersomnia/insomnia

- x. Feeling out of control/overwhelmed
- xi. Physical symptoms: breast tenderness, bloating, swelling of extremities, headache, joint/muscle pain

Necessary for both PMS and PMDD diagnosis

- a. Criteria must be confirmed by prospective daily ratings during two consecutive menstrual cycles
- b. Symptoms emerge in the second half of the menstrual cycle and subside within 4 days after the onset of menstruation
- c. Alternatively, symptoms must occur within the 5 days before the onset of menses and there must be a symptom-free interval after menses until the time of ovulation
- d. Interference with work/school and social activities/relationships (subjective impairment for PMDD and identifiable dysfunction for PMS)
- e. Symptoms present in absence of pharmacologic or hormonal therapy, drug or alcohol intake
- f. It may be superimposed on other psychiatric or medical disorders, provided it is not merely an exacerbation of that disorder

According to these criteria, the PMS prevalence is 30 % in women of reproductive age (80).

The World Health Organization (WHO) (12,84) classified the PMS as an International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 (ICD-10) and the organization established:

- a) 1/9 mood symptoms or one physical symptom required
- b) Can include the exacerbation of another psychiatric disorder?
- c) Does not require significant functional dysfunction
- d) 80 % Prevalence in women of reproductive age

As it was mentioned before in 2019, the WHO change the classification of PMDD from ICD-10 to ICD-11 to differentiate it from

the more common PMS by the severity of the symptoms and the requirement that they cause significant distress or impairment (12,85). The symptoms are severe enough to cause significant distress or significant impairment in personal, family, social, educational, occupational, or other important areas of functioning, and do not represent the exacerbation of another mental disorder (12).

The Daily Record of Severity of Problems (DRSP) allows for an accurate diagnosis of PMS/PMDD. This chart is used to document the frequency and intensity of emotional and physical symptoms associated with the menstrual cycle. Patients are asked to prospectively describe their symptoms without any treatment for at least 2 months consecutively (42,86) and the clinician can make the diagnosis and take decisions based on the timing of symptoms, which commonly start any time before the beginning of menstruation, as well as the cyclic variability of symptoms and disappearance of symptoms within 1 or 2 days after menstruation onset. The symptom diary continues to be recorded after starting treatment to allow for detailed observation of treatment-related alterations in symptoms (42).

Differential Diagnosis

As it has been mentioned before, numerous symptoms have been attributed to PMS and include a broad spectrum that includes physical, behavioral, and emotional symptoms which are commonly reported by women seeking PMS treatment. A woman who seeks medical attention usually has multiple symptoms but is likely to report the mood and behavioral symptoms as the most distressing. Severe PMS clearly involves emotional symptoms such as irritability, mood swings, tension, and depression. Irritability may be the cardinal symptom of the syndrome (9,87). Although many women mention that premenstrual symptoms increase, the majority of women do not report these symptoms as distressing. Moreover, women typically report the greatest premenstrual increases for symptoms of physical discomfort rather than mood symptoms that characterize severe PMS (9,87).

As it is known PMS is characterized by a cyclic pattern of symptoms that occur premenstrually

and abate with menses, PMS can be confused with other disorders that manifest premenstrual magnification of symptoms such as (5,9,18,42):

A.- Psychiatric disorders

- 1) Major depression
- 2) Intermittent depressive disorder
- 3) Seasonal affective disorder
- 4) Dysthymia
- 5) Anxiety
- 6) Panic disorder
- 8) Somatoform disorder
- 9) Personality disorder
- 10) Drug abuse
- 11) Alcoholism

B.- Medical disorders

- 1) Endometriosis
- 2) Thyroid disorders
- 3) Seizure disorders
- 4) Dysmenorrhea
- 5) Auto-immune disorders
- 6) Allergies
- 7) Diabetes mellitus
- 8) Anemia
- 9) Chronic fatigue syndrome
- 10) Irritable bowel syndrome
- 11) Perimenopause

Medical disorders such as migraines, asthma, epilepsy, irritable bowel syndrome, diabetes, allergies, and autoimmune disorder may worsen during the premenstrual period; it is assumed that fluctuations in gonadal hormones in accordance with the menstrual cycle can affect the symptoms of these medical disorders (88).

PMS diagnosis is based on the clinical reports of symptoms which are provided by a dairy recorded but certain laboratory tests are recommended to practice and can provide

additional information for differential diagnoses such as a complete blood cell count and chemistry panel and thyroid function tests (42).

CONCLUSION

The global prevalence of PMS is high and about half of women of reproductive age experience these symptoms (6). PMS/PDMM represents one of the female medical conditions that remain a medical pathology of theories. As it has been mentioned before PMS/PDMM has physical, psychological, and behavioral symptoms that vary from mild to severe enough to interfere with daily personal and occupational life, in other words, the lifestyle of women of reproductive age. There are no specific physical findings or laboratory tests that can be utilized to make the diagnosis of PMS. The Daily Record of Severity of Problems (DRSP) allows for an accurate diagnosis of PMS/PMDD. The diagnosis of PMS and PMDD depends on the presence of typical symptoms, their timing, severity, and the exclusion of other diagnoses.

Conflict of Interest: the author declares that there is none

Funding Sources: none exist

REFERENCES

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Menstruation-related Disorders. Chapter 14. 9th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2020:1150-1213.
2. Frankl RT. The hormonal causes of premenstrual tension Arch Neurol Psychiat. 1931;26:1053-1057.
3. Grenee R, Dalton K. The premenstrual syndrome. Br Med J. 1953;1(4818):1007-1014.
4. Steiner M, Born L. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoric disorder: An update. Int Clin Psychopharmacol. 2000;15(Suppl 3):S5-S17.
5. Braverman P. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007;20:3e12.
6. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Kaikhavandi S. Epidemiology of Premenstrual

- Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):106-109. Erratum in: *J Clin Diagn Res.* 2015;9(7):ZZ05.
7. Gao M, Gao D, Sun H, Cheng X, An L, Qiao M. Trends in Research Related to Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder From 1945 to 2018: A Bibliometric Analysis. *Front Public Health.* 2021;9:596128.
 8. Ussher JM, Perz J. PMS as a process of negotiation: women's experience and management of premenstrual distress. *Psychol Health.* 2013;28(8):909-927.
 9. Freeman EW. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Definitions and diagnosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(Suppl 3):S25-S37.
 10. Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1014-1024.
 11. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: Quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009;9(2):157-170.
 12. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry.* 2019;18(1):3-19.
 13. Mortola JF, Girton L, Yen SS. Depressive episodes in premenstrual syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 1):1682-1687.
 14. Mortola JF, Girton L, Beck L, Yen SS. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple, prospective, and reliable instrument: The calendar of premenstrual experiences. *Obstet Gynecol.* 1990;76(2):302-307.
 15. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: A clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):845-859.
 16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-III (3rd ed).* Washington DC: American Psychiatric Association, 1980.
 17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders-DSM-IV (4th edition).* Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
 18. Premenstrual Syndrome (PMS). ACOG. (Visited and reviewed on April 14, 2022). Available at: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/premenstrual-syndrome>.
 19. O'Brien PM, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, Endicott J, Epperson CN, et al. Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMMD Montreal consensus. *Arch Womens Ment Health.* 2011;14(1):13-21.
 20. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet.* 2008;371(9619):1200-1210.
 21. Biggs WS, Demuth RH. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician.* 2011;84(8):918-924.
 22. Baker LJ, O'Brien PM. Premenstrual syndrome (PMS): A peri-menopausal perspective. *Maturitas.* 2012;72(2):121-125.
 23. Angst J, Sellaro R, Merikangas KR, Endicott J. The epidemiology of perimenstrual psychological symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104(2):110-116.
 24. Hylan TR, Sundell K, Judge R. The impact of premenstrual symptomatology on functioning and treatment-seeking behavior: Experience from the United States, United Kingdom, and France. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999;8(8):1043-1052.
 25. Bowen R, Bowen A, Baetz M, Wagner J, Pierson R. Mood instability in women with premenstrual syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(9):927-934.
 26. Dickerson LM, Mazyck PJ, Hunter MH. Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician.* 2003;67(8):1743-1752.
 27. Deuster PA, Adera T, South-Paul J. Biological, social, and behavioral factors associated with premenstrual syndrome. *Arch Fam Med.* 1999;8(2):122-128.
 28. Eshetu N, Abebe H, Fikadu E, Getaye E, Jemal S, Geze S, et al. Premenstrual syndrome, coping mechanisms and associated factors among Wolkite university female regular students, Ethiopia, 2021. *BMC Women's Health.* 2022;22:88.
 29. Victor FF, Souza AI, Barreiros CDT, Barros JLN, Silva FACD, Ferreira ALCG. Quality of Life among University Students with Premenstrual Syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(5):312-317.
 30. Rezende APR, Alvarenga FR, Ramos M, Franken DL, Dias da Costa JS, Pattussi MP, et al. Prevalence of Premenstrual Syndrome and Associated Factors Among Academics of a University in Midwest Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(2):133-141.
 31. Costanian C, Akiki Z, Rabah Z, Daou S, Assaad S. Factors Associated with Premenstrual Syndrome and its Different Symptom Domains among University Students in Lebanon. *Int J Womens Health Wellness.* 2018;4:068.
 32. Rapkin AJ, Mikacich JA. Premenstrual syndrome in adolescents: diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;3(Suppl 1):S132-S137.
 33. Pearlstein T, Yonkers K, Fayyad R, Gillespie J. Pretreatment pattern of symptom expression in

PREMENSTRUAL SYNDROME AND PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDERS

- premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005;85:275-282.
34. Meaden PM, Hartlage SA, Cook-Karr J. Timing and severity of symptoms associated with the menstrual cycle in a community-based sample in the Midwestern United States. *Psychiatry Res.* 2005;134(1):27-36.
 35. Bloch M, Schmidt PJ, Rubinow DR. Premenstrual syndrome: evidence for symptom stability across cycles. *Am J Psychiatry.* 1997;154(12):1741-1746.
 36. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA.* 1994;272(10):828-829.
 37. Pearlstein TB, Frank E, Rivera-Tovar A, Thoft JS, Jacobs E, Mieczkowski TA. Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *J Affect Disord.* 1990;20(2):129-134.
 38. Mackenzie TB, Wilcox K, Baron H. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in women with perimenstrual difficulties. *J Affect Disord.* 1986;10(1):15-19.
 39. Richards M, Rubinow DR, Daly RC, Schmidt PJ. Premenstrual symptoms and perimenopausal depression. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):133-137.
 40. Studd J. Estrogens and Depression in Women. In: Crosignani PG, Paoletti R, Sarrel PM, Wenger NK, Meschia M, Soma M, editors. *Women's Health in Menopause. Medical Science Symposia Series*, 1994, vol 7. Springer, Dordrecht.
 41. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):924-930.
 42. Ryu A, Kim TH. Premenstrual syndrome: A mini-review. *Maturitas.* 2015;82(4):436-440.
 43. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(4):209-216.
 44. Freeman EW, Sondheim SJ, Rickels K. Gonadotropin-releasing hormone agonist in the treatment of premenstrual symptoms with and without ongoing dysphoria: A controlled study. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):303-309.
 45. Freeman EW, Sammel MD, Rinaudo PJ, Sheng L. Premenstrual syndrome as a predictor of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):960-966.
 46. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, Homanics G, Yuan M. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha, 5beta-THP: A possible model of premenstrual dysphoric disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;186(3):323-333.
 47. Sundström I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6(1):23-41
 48. Schmidt PJ, Nieman LK, Grover GN, Muller KL, Merriam GR, Rubinow DR. Lack of effect of induced menses on symptoms in women with premenstrual syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324(17):1174-1179.
 49. Schmidt PJ, Grover GN, Roy-Byrne PP, Rubinow DR. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(3):671-674.
 50. Wyatt K, Dimmock PW, O'Brien PM. Premenstrual syndrome. In: Barton S, editor. *Clinical evidence.* 4th issue. London: BMJ Publishing Group, 2000.p.1121-1133.
 51. Steiner M, Pearlstein T. Premenstrual dysphoria and the serotonin system: pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl 12):S17-S21.
 52. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder--clinical procedures and research perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(6):320-334.
 53. Kessel B. Premenstrual syndrome. *Advances in diagnosis and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27(3):625-639.
 54. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):368-370.
 55. Sundström I, Bäckström T. Citalopram increases pregnanolone sensitivity in patients with premenstrual syndrome: An open trial. *Psychoneuroendocrinology.* 1998;23(1):73-88.
 56. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5 Suppl):S102-S108.
 57. Indusekhar R, Usman SB, O'Brien S. Psychological aspects of premenstrual syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):207-220.
 58. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, Casarosa E, Salvestroni C, Tonetti A, et al. Circulating levels of allopregnanolone in humans: Gender, age, and endocrine influences. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2099-2103.
 59. Rapkin AJ, Morgan M, Goldman L, Brann DW, Simone D, Mahesh VB. Progesterone metabolite allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol.* 1997;90(5):709-714.
 60. Bicíková M, Dibbelt L, Hill M, Hampl R, Stárka L. Allopregnanolone in women with premenstrual syndrome. *Horm Metab Res.* 1998;30(4):227-230.

61. Girdler SS, Straneva PA, Light KC, Pedersen CA, Morrow AL. Allopregnanolone levels and reactivity to mental stress in premenstrual dysphoric disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49(9):788-797.
62. Miczek KA, Fish EW, De Bold JF. Neurosteroids, GABA-Areceptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav*. 2003;44(3):242-257.
63. Korzekwa MI, Lamont JA, Steiner M. Late luteal phase dysphoric disorder and the thyroid axis revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2280-2284.
64. Kendler KS, Karkowski LM, Corey LA, Neale MC. Longitudinal population-based twin study of retrospectively reported premenstrual symptoms and lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 1998;155(9):1234-1240.
65. Treloar SA, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample. *Psychol Med*. 2002;32(1):25-38.
66. Wilson CA, Turner CW, Keye WR Jr. Firstborn adolescent daughters and mothers with and without premenstrual syndrome: A comparison. *J Adolesc Health*. 1991;12(2):130-137.
67. Fontana AM, Palfai TG. Psychosocial factors in premenstrual dysphoria: stressors, appraisal, and coping processes. *J Psychosom Res*. 1994;38(6):557-567.
68. Masho SW, Adera T, South-Paul J. Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(1):33-39.
69. Perkonig A, Yonkers KA, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. Risk factors for premenstrual dysphoric disorder in a community sample of young women: the role of traumatic events and posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(10):1314-1322.
70. Daugherty JE. Treatment strategies for premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*. 1998;58(1):183-92, 197-8.
71. Halbreich U. The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual syndromes. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(Suppl 3):S55-S99.
72. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin: No 15: Premenstrual syndrome. *Obstet Gynecol*. 2000;95(Suppl 4):S1-S9. Retraction in: *Obstet Gynecol*. 2012;120(2 Pt 1):405.
73. Wittchen H -U, Becker E, Lieb R, Krause P. Prevalence, incidence and stability of premenstrual dysphoric disorder in the community. *Psychol Med*. 2002;32(1):119-132.
74. Landén M, Eriksson E. How does premenstrual dysphoric disorder relate to depression and anxiety disorders? *Depress Anxiety*. 2003;17(3):122-129.
75. Yonkers KA. Anxiety symptoms and anxiety disorders: How are they related to premenstrual disorders? *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 3):S62-S67; discussion 68-69.
76. Dilbaz B, Aksan A. Premenstrual syndrome, a common but underrated entity: Review of the clinical literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2021;22(2):139-148.
77. Mortola JF. Issues in the diagnosis and research of premenstrual syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 1992;35(3):587-598.
78. Bailey JW, Cohen LS. Prevalence of mood and anxiety disorders in women who seek treatment for premenstrual syndrome. *J Womens Health Gen Based Med*. 1999;8(9):1181-1184.
79. Jequier AM. *Premenstrual Syndrome: Current Findings and Future Directions* Edited by Howard J. Osofsky and Susan J. Blumenthal Cambridge: Cambridge University Press. 1986. Pp 95. *British J Psychiatry*. 1987;151(3):426-427.
80. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-223.
81. Ramcharan S, Love EJ, Fick GH, Goldfien A. The epidemiology of premenstrual symptoms in a population-based sample of 2 650 urban women: Attributable risk and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(4):377-392.
82. Merikangas KR, Foeldenyi M, Angst J. The Zurich Study. XIX. Patterns of menstrual disturbances in the community: results of the Zurich Cohort Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1993;243(1):23-32.
83. Osofsky HJ, Blumenthal SJ. *Premenstrual syndrome: Current findings and future directions*. Washington, DC, American Psychiatric Press; 1985.
84. Definition of MPS/PDMM. National Association for Premenstrual Syndromes. (Internet) (Visited and reviewed on April 14, 2022). Available at: <https://www.pms.org.uk/about-pms/definitions-pms-pmdd/>.
85. Figueira ML, Dias VV. Postpartum depression and premenstrual dysphoric disorder: Options for ICD-11. *World Psychiatry*. 2012;11(Suppl 1):S73-S76.
86. Endicott J, Nee J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*. 2006;9(1):41-49.
87. Freeman EW. Luteal phase administration of agents for the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *CNS Drugs*. 2004;18(7):453-468.
88. Halbreich U, O'Brien PM, Eriksson E, Bäckström T, Yonkers KA, Freeman EW. Are there differential symptom profiles that improve in response to different pharmacological treatments of premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder? *CNS Drugs*. 2006;20(7):523-547.

The role of micro-RNA (miRNA) 126 on diabetic macular edema. Literature review

El papel del micro-ARN (miARN) 126 en el edema macular diabético.

Revisión de literatura

Wimbo Sasono^{1a}, Nurwasis^{2a}, Aryati^{3b}, Ima Yustiarini^{4a}, Gatut Suhendro^{5a}

SUMMARY

Diabetic macular edema (DME), a further complication of diabetic retinopathy, is a clinical manifestation of a breakdown of the blood-retinal barrier in the form of thickening of the retinal fovea, exudates formation on the retina, and cystoid macular edema. The breakdown mechanism is based on the process of unstabilized vascular integrity, angiogenesis, and inflammation. A combination of these mechanisms, among others, is well known to be implemented by VEGF. Micro RNA (miRNA / miR) with its pleiotropic nature is an attractive alternative strategic therapy, especially in diseases with a multifactorial origin and its effective therapy has not been found. Micro RNA 126 which has a variety of pleiotropically targeted genes, cell, and organ functions, and approaches the retinal barrier

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.8>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2339-1222>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9066-9039>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9383-6354>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9361-7824>⁴

^aDepartment Of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

^bDepartment Of Pathology Clinic, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

*Correspondence: wimbo2005@yahoo.co.id

¹Corresponding Author: Wimbo Sasono, MD, PhD

E-mail: wimbo2005@yahoo.co.id

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

Recibido: 24 de enero 2022

Aceptado: 17 de agosto 2022

breakdown mechanism, acts as an attractive candidate for initiation and completion of future trials.

Keywords: *Micro RNA, diabetic macular edema, retina.*

RESUMEN

El edema macular diabético (EMD), una complicación adicional de la retinopatía diabética, es una manifestación clínica de una ruptura de la barrera hematorretiniana en forma de engrosamiento de la fovea retiniana, formación de exudados en la retina y edema macular cistoide. El mecanismo de descomposición se basa en el proceso de integridad vascular no estabilizada, angiogénesis e inflamación. Se sabe que la VEGF implementa una combinación de estos mecanismos, entre otros. El micro ARN (miARN/miR) con su naturaleza pleiotrópica

²MD, PhD

E-mail: nurwasisspm@yahoo.com

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

³MD, PhD

E-mail: dr_aryati@yahoo.com

Department of Pathology Clinic, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

⁴MD

E-mail: imajw_lasso@yahoo.com

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

⁵MD, PhD

E-mail: gatut_suhendro@yahoo.com

Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Universitas Airlangga

constituye una terapia estratégica alternativa atractiva, especialmente en enfermedades con origen multifactorial y no se ha encontrado su terapia efectiva. El microRNA 126, que tiene una variedad de genes dirigidos pleiotrópicamente, funciones de células y órganos, que se acerca al mecanismo de ruptura de la barrera retiniana, actúa como un candidato atractivo para el inicio y finalización de ensayos futuros.

Palabras clave: *MicroARN, Diabetic macular edema, retina*

1. INTRODUCTION

Diabetic retinopathy (DR) is one of the main causes of blindness in the working age and elderly population. Almost all of type 1 DM (T1DM) and more than 60 % (84 % with insulin and 53 % without insulin) of those with type 2 DM (T2DM) get “varying” degrees of diabetic retinopathy after 20 years of diabetes (1).

Diabetic Macular Edema (DME), an advanced complication of DR, can affect up to 7 % of people with diabetes mellitus (2,3). The initial stage of DR is non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) characterized by dot blot bleeding and vascular abnormalities such as microaneurysms and permeability that can cause DME. In the advanced stages, namely proliferative diabetic retinopathy (PDR), retinal hypoxia occurs which results in the growth of new blood vessels or neovascularization, vitreous bleeding, the proliferation of pre-retinal fibrovascular, and tractional retinal detachment. Sharp vision is not always affected at an early stage, but further disease development can cause significant vision loss (4).

In patients with T2DM, DME is the most common cause of vision loss. It has been reported that DME affects around 75,000 new patients in the United States each year. A review of the literature on disease burden revealed that patients with DME consume significantly more health resources and incur higher costs compared to patients with diabetes without retinal complications (5,6).

The role of genetics in DR risk factors is considered because from several observations it is found that controlling blood glucose levels,

dyslipidaemia, and blood pressure alone is not enough to control the development of DR. In a cohort study it was also found that 42.6 % of T1DM sufferers for 50 years had not experienced PDR (7). Efforts to identify genes as part of risk factors include several studies including the Candidate Genes study; Linkage studies and Genome Wide Association (GWAS) studies (8). GWAS has facilitated a substantial and rapid rise in examining all the DNA variations, especially in SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) in the Genome (9). Future clinical trials will likely continue the revolutionary findings from the Human Genome Project that RNA transcripts far outnumber protein-encoding genes. Classes of nonprotein-coding RNA (ncRNAs) have vastly expanded with ongoing research studies and now include transcript RNA such as microRNA (miRNAs), natural antisense transcript, Piwi-interacting RNA (piRNA), and long ncRNAs (lncRNAs).

MicroRNAs (miRNAs) themselves are endogenous non-coding RNAs, with a length of 20-22 nucleotides, which regulate gene expression at the post-translation level (10). A common characteristic of a miRNA is its ability to pleiotropically target, potentially hundreds or even thousands of genes, and some function in an organ or cell-specific manner. Correspondingly, this opens up the possibility of “one” miRNA candidate having the capability to regulate entire biological pathways that are pathogenically disrupted in a patient (11).

MicroRNA (miRNA) plays an important role in the pathological process of diabetic retinopathy, including the inflammatory response, insulin signaling, and angiogenesis. In addition to the regulatory function in gene expression, miRNA is considered a potential (protein) therapeutic target, as well as a diagnostic marker for many diseases. An understanding of the pathological mechanisms underlying diabetic retinopathy is still incomplete and additional investigations are needed to develop new therapeutic strategies (12).

Further new therapeutic options on miRNA occur, cause traditionally targeting single protein or nodes in biological pathways often failed to reverse pathogenic phenotypes, and sum small molecule drugs have successfully been pharmacologically designed to pleiotropically target multiple targets

or pathways, providing further support to miRNA as future therapeutic (11).

2. DIABETIC RETINOPATHY

Diabetic Retinopathy (DR) is a complex disease that can be divided into nonproliferative and proliferative. Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) is a condition of further disease where usually retinal nutrient circulation has failed and the tissue becomes oxygen-deficient or ischemic resulting in the formation of fragile and leaky neovascularization. Non-proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) is an early stage of the disease that can be asymptomatic or with very mild symptoms. In this situation, there is neuronal loss, local inflammation, and loss of pericyte which leads to the formation of microaneurisms that can result in leakage of fluid to the retina. When fluid leaks into the macular region, diabetic macular edema (DME) occurs. Diabetic macular edema can occur at any stage of diabetic retinopathy (13,14).

The pathogenesis of DR is very complicated, involving many mechanisms, including a consistent increase in blood glucose levels that will cause stress oxidase which is characterized by an increase in reactive oxygen species (ROS) interlinked with the advanced glycation end product (AGE) and Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF) will contribute to increased inflammatory factors at an early stage, followed by the emergence of pro-inflammatory cytokines (15,16).

2.1 The Nature of Diabetic Retinopathy

Hyperglycemic conditions and metabolic changes from diabetes cause proliferative changes in blood vessels as a result of decreased quality of perfusion in retinal tissue. This relative state of ischemia in the retina is strongly suspected as a primary angiogenic stimulus that plays a central role in the pathogenesis of PDR (17).

The natural development of Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) is illustrated by the formation of “new pathological blood vessels” in the retina and optic disc that will develop on the surface of the retina and enter the vitreous (17). This new blood vessel grows progressively

with the formation of surrounding fibrovascular tissue. The contraction of the fibrous tissue can cause tractional retinal detachment and vitreous haemorrhage, two of the most common complications causing blindness in PDR (17). Some angiogenic factors considered responsible for this process are angiopoietin, erythropoietin, basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Insulin-Like Growth Factor (IGF), Protein Kinase C (PKC), Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). But based on in-vivo and in-vitro studies, it turns out that the VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) protein remains a major cause of these pathological changes in the retina triggered by ischemia (17). PDR sufferers, whether treated or not, will generally continue to develop to a certain stage (advanced) which will then remain like that for almost a decade. The remaining vision depends on the degree of damage to the structure of the retina at the last moment (17).

3. DIABETIC MACULAR EDEMA (DME) PATHOPHYSIOLOGY BASED ON BRB

High and uncontrolled blood glucose levels are the main cause of type 2 DM and related complications. DR is a chronic and serious eye complication associated with DM, causing microvascular and macrovascular changes. In the early stages of the DR, human retinal cells (HREC) and retinal pigment epithelial cells (RPE), which are components of the retinal-blood barrier (BRB), are affected and damaged by the adverse effects of high glucose (HG). This induces BRB dysfunction and contributes to the development of DR (18).

Diabetic macular edema (DME) is not a uniform condition and can be easily divided into different disease subtypes. However, a universal scoring system is still lacking for this condition. Therefore, DME raises many questions including why current treatments are not effective for all patients and why patient lifestyles do not always correlate with disease progression. To answer these questions, we need to better understand the complex and multifactorial pathophysiological mechanisms involved in the disease process (19).

Diabetic macular edema (DME) is thought to occur as a result of the impaired blood-retinal barrier (BRB), which causes swelling or

thickening of the macular area as a result of the accumulation of sub and intraretinal fluid on the inner and the outer plexiform layer (19,20,21) Several risk factors for the development of diabetic eye disease have been well identified and documented. This includes poor blood glucose control, high blood pressure, and high lipid levels. Hyperglycaemia from poor blood glucose control leads to a chain of damaging tissue responses in the retina that results in the formation of free radicals (oxidative damage), microthrombi formation (microscopic clusters of fibrin, platelets, and red blood cells), activation of cell adhesion molecules and activation of leukocytes and cytokines that produce overexpression mediated by ischemia (from growth factors and cytokines). However, damage from BRB is caused by changes in the permeability characteristics of retinal endothelial cells due to increased levels of various growth factors and cytokines which then result in subsequent vascular dysfunction. Inflammation likely plays a key role in some of the pathogenesis subtypes of DME, and the observation of phenotypes are very similar to cystoid macular edema (CME) edema seen in uveitis and Irvine-Gass syndrome (19,22-24). In addition to the many risk factors that have been proposed due to the complex metabolic environment of the retina, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in various genes involved in this pathway have been shown to have effects on the growth and development of diabetic retinopathy in different populations. The group of genes studied are predominantly those with known metabolic or functional roles in diabetes (13,25).

DME is characterized by the presence of microaneurisms, exudates, and cystic-shaped intraretinal fluid. Based on its distribution in the macula, DME can provide a focal or diffuse picture. Based on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), clinically significant macular edema is defined as (i) retinal thickening in 500 microns from the fovea center; (ii) exudate in 500 microns from the foveal center, and by thickening of the adjacent retina or (iii) thickening of the retina at least one optical disc diameter and in one optical disc diameter from the fovea center (26-29).

Eye organs have mechanisms that block the passage of certain substances or microorganisms to reduce the risk of inflammation. This

mechanism involves several barriers: (i) Retinal Pigment Epithelium (RPE), which acts as an external Blood Retinal Barrier (e-BRB); (ii) Retinal vascular plexus, which acts as inner BRB (i-BRB); (iii) Pigmented capillary endothelial cells from the iris epithelium that form the anterior hematoakuos barrier and (iv) Epithelial ciliary processes without pigments, which form the posterior hematoakuos barrier (30,31).

3.1 Role of External Blood Retinal Barrier (e-BRB) And Retinal Pigment Epithelium (RPE)

RPE is an external retinal layer whose functions include: (i) Regeneration of all-trans-retinol to 11-cis-retinal which is an important process for vision, which supplies vitamin A and glucose to photoreceptors, (ii) Phagocytosis of external discs and old photoreceptors that are old undergoes degradation during the visual cycle, (iii) Nutritional functions which allow oxygen and nutrients to move from the choriocapillaris to the external segment of the retina, and (iv) Diffusion of molecules into RPE. RPE cells have tight junctions between cells that act as e-BRB, determining the exchange of substances controlled between the retinal neurosensory and choriocapillaris. RPE pumps fluid into choriocapillaris to prevent the formation of macular edema (30).

3.2 Inner-Blood Retinal Barrier (i-BRB)

The retinal capillary has two different plexuses namely the superficial capillary plexus is located in the ganglion cell layer (GCL) and the capillary plexus is located in the inner nuclear layer (INL), adjacent to the inner plexiform layer (IPL) and synaptic of the outer plexiform layer (OPL). Two retinal capillary plexus endothelial cells are strongly connected by tight junctions and adherent junctions, each of which is composed of a variety of different molecules (30,31).

Molecular transportation on i-BRB occurs through two routes, namely (1) a variety of paracellular routes during the transport process, opening and closing according to the needs of small molecular networks and solutes (2), the transcellular route includes vesicular transporters that exist in all endothelial cells and selectively

regulated by cell membrane transporters. i-BRB also includes different structural cells around endothelial cells, which also act as a barrier, such as pericytes, macroglial cells such as astrocytes, Müller cells, and microglial cells. In addition, the pericytes and endothelial cells are surrounded by basal cell membranes which contribute to i-BRB. In the condition of diabetes, both obstacles experience metabolic disorders because different molecules are formed in a hyperglycemic environment (30,31).

3.3 The role of tight junction, Müller cells, and microglial cells

Tight junctions are composed of complex protein aggregates, including zonula occludens-1 (ZO-1), zonula occludens (ZO-2), and zonula occludens-3 (ZO-3). In experimental studies, the diabetes model shows tight junction protein disorganization, as shown by decreasing occludent content in retinal endothelial cells which causes reversible increases in permeability (26,31,32).

It is known that cells around the retinal capillaries, especially astrocytes, play an important role in the induction and maintenance of BRB function. The extent to which primary neuroglial (Müller cells) dysfunction plays a role in solving BRB is still being investigated. It is said that retinal bleeding is involved in macular edema. This hypothesis states that the enzymatic cascade initiated by carbonic anhydrase released by erythrocytes can increase levels of local bradykinin, which is a powerful vasodilator. This enzymatic cascade involves a decrease in local pH due to the release of HCO_3^- . The next process that occurs is the activation of factor XII, increased levels of kallikrein, and finally the transformation of kininogen into bradykinin (26,33).

3.4 Blood Retinal Barrier (BRB) Damage.

BRB isolates the neuroretina element from the circulation to maintain the influence of the extracellular environment. i-BRB schematically consists of an intercellular barrier (tight junction that is between adjacent endothelial cells) and a transcellular barrier. Plasma can flow between endothelial cells through opening tight junctions or endothelial cells due to increased

membrane permeability or vesicular transport. BRB dysfunction can be seen in the presence of microaneurysms. However, fluorescein leaks are also found in capillaries that appear "normal". This shows that BRB dysfunction occurred earlier than the morphological changes of capillaries (26,33).

BRB damage is a cause of macular edema which can occur in several ocular abnormalities and can be caused by structural changes or dissolved mediators. BRB damage is not caused by a single factor but is a complex process that involves many factors, receptors, and signalling pathways. Changes in the composition, distribution, or phosphorylation of proteins can result in leakage of blood vessels through tight junctions. BRB damage can also be caused by increased trans-endothelial vesicular transportation. Many of the same mediators simultaneously cause the tight junction to open and increase vesicular transportation. Pericytes and perivascular astrocytes that regulate the inner BRB (i-BRB) can also cause BRB damage, besides degenerative or structural changes in RPE cells. In addition, inflammation can also cause damage to BRB, so the use of anti-inflammatories, in this case, provides benefits (26,33).

4. The current issues microRNA, Post Translation Role

In addition to changes in metabolism, the condition of hyperglycaemia also causes epigenetic changes that are based on enzymatic processes, their manifestations resemble those due to changes in gene expression but without a picture of changes in DNA sequencing (34). Epigenetics is a challenging area, where the DM environment will support the occurrence of epigenetic modification, consisting of gene modification that plays a role in the pathogenesis of DR and enzymes that are responsible for the modification of epigenetic and altered miRNA in the retina of patients with DM. All of the above factors reinforce the notion of the role of post-translation modification in the progression of the DR. These various mechanisms work closely together and form a network that causes pathological changes in the retina including disorders of vascular integrity, increased vascular

permeability, and neovascular retinal formation (NV) (34).

Among several pathways of the DR pathogenesis mechanism, protein-encoding genes in VEGF and pigment epithelium-derived factor (PEDF) have an important role in vascular changes. Besides the large role in the infrastructure and maintenance of the DR process by protein-coding genes such as t-RNA and r-RNA, the no-protein coding RNA (ncRNA) is divided into microRNA (miRNA) and long non-coding RNA (lncRNA) based on their origin, structure, and biological function also have a complementary role in DR process (35).

The miRNA plays an important role in the proliferation, migration, and apoptosis of human cells, including retinal cells. It is not surprising that miRNA has been reported to play an important role in regulating NV associated with DR. miRNA is a short-chain (21-23 nucleotides) and is dense in endogenous sequencing of RNA that does not encode proteins, miRNA modulates gene expression through transcription and post-transcription pathways, degrades mRNA and inhibits the process of protein translation by binding to growth areas 3'UTR of targeted genes. And found in all cell types in humans and is involved in almost all biological processes such as growth, differentiation, and apoptosis (18). miRNA also approved target genes by binding to 3' UTR mRNAs, post-transcription induction in gene correction (12,36). MicroRNAs (miRNAs) are also referred to as the 'micromanagers of gene expression,' miRNAs are evolutionarily well-conserved and, by binding to the target transcript in the 3'-UTR, can inhibit the translation of proteins and destabilize their target mRNAs. Predicted to regulate almost a third of the human genome, miRNAs are essential for cellular and organism development. The discovery of miRNAs, encoded in what was previously considered 'junk DNA', as master regulators of gene expression have revealed that the term 'junk DNA' is a misnomer (37).

Primarily a miRNA consists of the 5'-region of a miRNA, from positions 2-7, called the 'seed' region, which undergo two subsequent cleavages by the RNase III enzymes, Droscha, within the nucleus, and Dicer, after translocation into the cytoplasm, resulting in the formation of double-stranded, mature miRNAs. This sequence

contains mature miRNA and its passenger strands. The guide strand then joins one of the Argonaute (Ago) proteins to form an RNA-induced silencing complex (RISC); the passenger strand is then discarded and degraded. Mature RISCs can bind UTRs, generally 3'-UTR. The so-called seed region extends between nucleotides 2 and 7, from the 5' end region of the adult miRNA, binding to the complementary sequence in the target 3'-UTR mRNA in a Watson-Crick complementarity. These complementary sequences, positioned between the seed region and the mRNA binding site at 3'-UTR, are needed for target recognition. However, several studies have shown that targeting miRNA is not always limited to 3'-UTR, with respect to 5'-UTR mRNA. There are natural examples of miRNA that regulate mRNA expression in a seed-dependent manner. Finally, the miRNA-mRNA bond leads to inhibition of translational or degradation of the target mRNA and leads to the negative regulation of protein synthesis or mRNA degradation. It is clear that biological effects on cells occur through the repression of specific proteins involved in certain biological pathways. A single miRNA can modulate the expression of multiple mRNAs; conversely, more than 60 % of mRNA has estimated binding sites for multiple miRNAs, thus allowing simultaneous interaction with multiple miRNAs. Therefore, it is hoped that the function and biogenesis of miRNA can be regulated, because their changes are related to various human diseases, including chronic conditions (38).

The human genome contains genes encoding 1 000 miRNAs. miRNAs bind to their targets based on nucleotide sequence regions of mRNA, as well as genomic DNA and have a "one-to-many and many-to-one" relationship with their targets and can potentially influence the expression of nearly all protein-coding genes (10). We still have little knowledge of which miRNA is involved in the onset and progression of diabetic retinopathy. A small number of studies have identified the expression and functions of specific miRNA in diabetic retinopathy (39,40). Computational analyses have been done to find regulatory networks of miRNA, but the majority of miRNA targets have not been experimentally tested. Moreover, little has been shown about the regulatory networks of miRNA in diabetic retinopathy (12).

5. NEW PERSPECTIVE OF DME MANAGEMENT BASED ON NON-CODING RNA PATHWAY (MICRORNA)

The level of complementarity with the mRNA target determines which silencing mechanism will be employed; cleavage of target messenger RNA (mRNA) with subsequent degradation or translation inhibition. Although the biological function of identified miRNAs may be unknown, examination of the expression profiles of these molecules provides information on their regulation and function. Such observations have indicated that miRNA expression profiles are altered in specific tumors, implying that miRNA may be involved in the development of cancer and other diseases (41).

miRNA pharmacogenomics can be defined as the study of miRNAs and polymorphisms affecting miRNA function to predict drug behavior and improve drug efficacy. Advancements in the miRNA field indicate the clear involvement of miRNAs and genetic variations within the miRNA pathway in the progression and prognosis of diseases such as cancer, neurological disorders, muscular hypertrophy, gastric mucosal atrophy, cardiovascular disease, and Type II diabetes. Generally, miRNAs regulate the gene expression of a target gene by binding to its 3'-UTR. MiRNAs can potentially regulate the expression of multiple genes and pathways; for example, it has recently been shown that the miR-15a/16-1 cluster can directly or indirectly regulate the expression of approximately 14 % of known human genes. More and more evidence suggests that a gain or loss of miRNA function is associated with disease progression and prognosis. Several studies have

now established that miRNAs are differentially expressed in human cancers as compared with normal tissue (37).

Amongst the pathways participating in the pathogenesis and progression of DR, a large number of related protein-encoding genes have been identified and shown to play crucial roles in vascular changes. These factors include vascular endothelial growth factor (VEGF), pigment epithelium-derived factor (PEDF), angiopoietin, and bone morphogenetic protein (BMP). In recent decades, miRNAs, have been broadly studied in the different pathways involved in the pathogenesis of DR (42). There may be other potential mechanisms through which miRNA directly targets signaling molecules that are related to pathological pathways of diabetic retinopathy, such as mitogen-activated protein kinase (MAPK) family, matrix metalloproteinases (MMPs), integrin, and others (targetscan.org).

The ultimate goal of studying miRNA in association with diabetic retinopathy would be to develop novel therapeutic strategies using potent miRNA for the treatment of the diabetic retina. *In vivo* research must be performed to prove the protective effects, safety, and efficiency of miRNA-based therapy. A small number of studies have been done for *in vivo* delivery of miRNA in animal models, in which an intravitreal injection was done to deliver miRNA into the eyes of diabetic mice and rats. Those studies have shown inhibitory effects of miRNA on retinal neovascularization (miR-31, -150, and -184, miR-126, anti-miR-155, miR-184, miR-218), fibronectin (miR-146a), VEGF (miR-200b), and SIRT1 (miR-23b-3p and miR-195) (12,43,44).

Table 5.1 miRNAs involved in the Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC) (12,43,44,54)

	Targets	Main effect
miR 15a	IL-1; TNF; NF-kBp65	Anti-inflammatory
miR 23b/195	SIRT1; SEMA6A; SPROUTY2	Pro-angiogenic
miR 31	LATS2; CRE6	Anti-angiogenic
miR 126	PI3KR2; SPRED1; VCAM1; SDF1	Pro-angiogenic Anti-inflammatory
miR 133a	MSN; SP1	Anti-angiogenic
miR 146a	HuR; NF-kB	Anti-angiogenic
miR 200	Ets-1; IL-8; CXCL1	Anti-angiogenic
miR 221/222	STA5a; c-KIT; eNOS	Anti-angiogenic

High glucose conditions and hyperglycemia can initiate leukostasis, a key to inflammatory change, and may represent the first step in diabetic retinopathy. Retinal leukostasis is regarded as a histological indication of retinal inflammation. We generated conditional knockout mice in which miR-15a/16 was eliminated in vascular endothelial cells and found that retinal leukostasis could be attenuated by miR-15a/16. Specifically, we showed that miR-15a/16 played a role in reducing the influx of CD45+ leukocytes in the retina, with our outcome excluding the possibility that the regulatory effects were induced by potential changes due to the number of circulating pool of leukocytes (45). Further investigations

will be required to gain a better understanding of the regulatory functions of miR-15a/16 in diabetic retinopathy.

miR-15a/16 played a role in reducing pro-inflammatory signalling of IL-1 β , TNF α , and the phosphorylation of NF- κ Bp65 (ser536) in cultured REC. The role of miR-15a on inflammatory pathways of diabetic retinopathy, whereby miR-15a played a role in suppressing pro-inflammatory pathway through inhibition of sphingomyelinase in sphingolipid metabolism. Other than miR-15a and -16, only a small number of miRNAs have been tested for their regulatory roles in pro-inflammatory pathways of diabetic retinopathy (12).

Table 5.2 miRNAs involved in Proliferative; de-differentiated states (54)

	Targets	Main effect
miR 21	PTEN, Bcl-2	Proliferative, de-differentiate
miR 24	TRB3	Proliferative, de-differentiate
miR 26	SMAD1/4	Proliferative, de-differentiate
miR 126	PI3, KR1, SPRED1, VCAM1, SDF1	Proliferative, de-differentiate

In addition on miR15a/16 on retinal leukostasis, miR-126 was shown to regulate vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) expression and inhibit leukocyte adhesion in the retinas of diabetic rats. Additionally, an inhibitory role of miR-146 in thrombin-induced increased leukocyte adhesion to human REC and the relation of miR-335 to leukocyte activation were also found in the retina of streptozotocin (STZ)-diabetic rats. MicroRNA-126 (miR-126) is an 85-bp mature circulating microRNA that has been shown to regulate endothelial cell responses to vascular endothelial growth factor (VEGF). MicroRNA-126 (miR-126) is thought to be involved in the process of neovascular disease by promoting VEGF and reducing the inflammatory response by inhibiting vascular cell adhesion molecules 1 (VCAM1) (46,47).

Micro-RNA-126 (miR-126) is located in the seventh gene such as protein 7 (EGFL7) epidermal growth factors. Proteins such as epidermal growth factor 7 (EGFL7) are located on chromosome 9q34.3. McAuley et al. (2015) provided the effect of EGFL7 SNP intronic (rs4636297) in the cohort of the Caucasian race, and they found a

significant relationship with the development of DR. This variant is expected to allow maturing miR-126 to circulate but does not require VEGF circulation, this is considered to increase VEGF production and increase the risk of DR (38).

MicroRNA-146a (miR-146a) is involved in the innate immune system. The encoding for the miR-146a gene is located on chromosome 5q33.3. Mature miRNA is inserted into the RNA-induced junction complex (RISC) and results in translational inhibition or destabilization of the target mRNA. Micro-RNA-146a (miR-146a) is a mediator of inflammation and miR-146a expression is regulated by Interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). The miR-146a target is involved in receptor pathways such as Toll (TLR4) that cause cytokine responses. MicroRNA-146a (miR-146a) operates in a feedback system to smoothly regulate the immune response. Kaidonis et al. in 2016 analyzed the polymorphism of rs2910164 in miR-146a in a cohort of Caucasian patients with T2 DME. They found an association between rs2910164 and DME (19,48,49). MiR-146a is one of many candidates, in addition to miR-15b-, -16, -18b,

-29, -195, and -200b, -221, that have been studied for a regulatory role in diabetic retinopathy and/or hyperglycemia (12).

TGF- β signalling pathway is also under the control of miRs. TGF- β superfamily of growth factors triggers Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC) differentiation by post-transcriptionally increasing the expression of a subset of miRs including miR-21. miR-24 is involved in both TGF- β and PDGF-BB signaling pathways, which respectively represent the distinguishing trigger of VSMC differentiation and proliferation. Inhibition of miR-26a promotes VSMC apoptosis and phenotypic switch to a contractile status while inhibiting proliferation and migration (49).

Macconi et al. added miR-324-3p into the interesting mix of miRNA regulators in renal fibrosis. They found miR-324-3p was significantly upregulated in glomeruli from the kidneys of Munich Wistar Fromter (MWF), acknowledgment rats with spontaneous progressive nephropathy (10). This study strongly suggests that dysregulation of the miR-324-3p/Prep complex contributes to the progression of spontaneous nephropathy in MWF rats. However, its universal validity remains to be clarified, because miR-324-3p has never been identified in any lists of upregulated miRNAs detected in kidney tissues from either diabetic nephropathy or IgA nephropathy in which the profibrotic effects of ACE inhibition have been confirmed (10).

The other issues are polymorphism, rs3025040 T allele significantly decreased the luciferase activities in four cell lines, which indicated a potential disruption of the miRNA-mRNA interaction that would result in lower VEGF expression levels. Since both +936 C > T and +1451 C > T were located in the 3'UTR of the VEGFA gene, we hypothesized that these genetic variants may interrupt miRNA-mRNA interactions and affect VEGF expression. We identified miR-591 and miR-199 families as containing seed sequences that respectively corresponded to the complementary sequences surrounding +936 C > T and +1451 C > T. Our data suggested that the +936C/T variants significantly increased the risk of poorer stroke outcome by affecting the bindings of miR-199a and miR-199b to VEGF mRNA at the rs30250340 polymorphic site (50). It was also demonstrated in plants, (*Arabidopsis* and related *Brassicaceae*),

that mutations in the miRNA itself resulted in the loss of miR-319a function, which was further compensated by other members of the miR-391 family (37).

6. miRNA 126 AND ITS ROLE IN DME AND THE RELATED MECHANISM

Diabetic macular edema (DME) is thought to occur because of disruption of the blood-retina barrier (BRB), which leads to swelling or thickening in the macular area as a result of the accumulation of sub- and intraretinal fluid in the inner- and outer plexiform layers (20,21). Inflammation likely plays a key role in some subtypes of DME pathogenesis, and the observation that the phenotype closely resembles that of cystoid macular edema (CME) seen in uveitis and Irvine-Gass syndrome (51,52) supports this.

MicroRNA-126 (miR-126) is an 85-bp mature circulating microRNA that has been shown to regulate the response of endothelial cells to vascular endothelial growth factor (VEGF) (see Vascular endothelial growth factor (VEGF)) (Fish et al., 2008). MicroRNA-126 (miR-126) is thought to be involved in neovascular disease processes by promoting VEGF as well as reducing the inflammatory response by inhibiting vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1) (47,53). MicroRNA-126 (miR-126) is located within the seventh intron of the epidermal growth factor-like protein 7 (EGFL7) gene. Epidermal growth factor-like protein 7 (EGFL7) is located on chromosome 9q34.3. McAuley et al. (2015) investigated the effect of the intronic EGFL7 SNP (rs4636297) in their Caucasian cohort, they found that there was a significant association with the development of DR. This variant is thought to allow mature miR-126 to circulate but does not regulate circulating VEGF, this is thought to increase VEGF production and hence increase the risk of DR (19).

This miR plays a critical role in modulating vascular development and homeostasis, targeting specific mRNAs including the Sprouty-related protein 1 (SPRED-1), CXCL12, SDF-1, and phosphoinositol-3 kinase regulatory subunit 2 (PIK3R2). Confirming its key role in maintaining vascular integrity, amidst the other targets of

miR-126 there is a key mediator of leukocyte adhesion and inflammation: vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1). miR-126 has also been related to the endothelial dysfunction associated with the development of diabetes and its complications (54).

The levels of miR126 and VEGF-C expression gradually decreased, while the level of *spred-1* expression significantly increased during the induction process. MiR-126-binding sites in *spred-1* mRNA were predicted by computational algorithms and verified by the luciferase reporter assay. The use of miR-126 mimics revealed reduced *spred-1* levels and increased VEGF levels. However, the mechanism by which miR-126 mediates the angiogenesis process during the development of RNV remains under investigation (55).

MicroRNA-126(miR-126) targets involved in inflammation need to be identified. Several studies aimed to investigate whether high-mobility group box 1 (HMGB1), an inflammation-related gene, is the target of miR-126 in diabetic vascular endothelium. MiR-126, an endothelial cell-restricted miRNA that mediates vascular development and angiogenesis, has been considered as an important therapeutic implication for a variety of diseases involving aberrant angiogenesis and vascular leakage. Although several miR-126 targets associated with the inflammation process have been identified, need further exploration for underlying targets. Several studies have found that HMGB1 was a target of miR-126 in diabetic mice used as a classical diabetic atherosclerosis model. Intriguingly, miR-126 could suppress inflammation in high glucose incubated endothelial cells by modulating the expression of HMGB1 (56).

The high-mobility group box 1 (HMGB1) protein, a nuclear non-histone DNA-binding protein remarkably elevated in many inflammatory diseases, involves in the pathogenesis of Cardiovascular Disease (CVD) in DM. PCR was carried out using SYBR green (Takara Bio., Inc., Otsu, Japan) on a real-time PCR system using the specific primers for HMGB1. The mRNA level was normalized by GAPDH. The amplification results were calculated as $2^{-\Delta\Delta Ct}$, according to the previous description mRNA-HMGB1 (56). A possible explanation of the ability of miR-126

to specifically target Ang-1/Tie-2 signaling comes from the analysis of its target genes. Many genes have been postulated to be regulated by miR-126, including VCAM, EGFL7, IRS-2, HOXA9, PAK1, and c-Myb. However, conclusive results have only been obtained for SPRED1, while experiments with p85 β produced contrasting evidence (53).

Endothelial cells (EC) of mature vessels express high levels of miR-126, which primarily targets phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2 (p85 β). Down-regulation of miR-126 and over-expression of p85 β in endothelial cells inhibit the biological functions of Ang-1 (Angiopoietin-1). Additionally, the knockdown of miR-126 in zebrafish resulted in vascular remodelling and maturation defects, reminiscent of the Ang-1 loss-of-function phenotype. Our findings suggest that miR-126-mediated phosphoinositide-3-kinase regulation, not only fine-tunes VEGF-signalling but strongly enhances the activities of Ang-1 on vessel stabilization and maturation (53).

Ang-1 is necessary for subsequent vascular remodelling into mature blood vessels Ang-1 stabilizes existing vessels and decreases vascular leakage. Recent studies highlighted the additional beneficial roles of Ang-1 in cancer models. In contrast, the overexpression of angiopoietin-2 (Ang-2) was associated with an advanced disease state and poor prognosis in different solid malignancies, thus suggesting differential roles of Ang-1 and Ang-2 in tumor biology. Ang1 is a potent angiogenic growth factor signalling through Tie2 (receptor tyrosine kinases =RTKs), whereas Ang2 was initially identified as a vascular disruptive agent with antagonistic activity through the same receptor (57). In the presence of TNF-alpha, EC released a higher level of miR-155/MP but tremendously decreased the level of miR-126 and miR-21/MP. Alexy et al. examined the formation of miR-155 encapsulated micro-vesicles (MP) by endothelial cells (EC) following TNF-alpha treatment (58).

miR-126 has been extensively studied in plasma and circulating cells because its expression is very high in EC, endothelial progenitor cells (EPCs), and platelets. Most recently, miR-126 has been identified as an efficient marker in the detection and purification

of EC (54). A significant increase in circulating miR-126 has been detected in patients with acute myocardial infarction and angina whereas miR-126 downregulation has been reported in plasma from patients with diabetes, heart failure, or cancer (54).

Investigation of the content of serum microRNA-126 (miR-126) and its role in screening retinal endothelial injury (NPDR) and early diagnosis of proliferative diabetic retinopathy revealed serum content of miR-126 declined as the damage degree increased in the retina. Receiver operating characteristic curve (ROC) analyses indicated that serum miR-126 had a significant diagnostic value for PDR. When the diagnostic threshold was greater than or equal to 8.43, there was an increase in the possibility of NPDR. When the content of miR-126 was less than or equal to 5.02, the possibility of the occurrence of PDR increased (59).

Significant decrease of serum miRNA-126 expression between impaired glucose tolerance (IGT) and diabetic patients when both compared to controls as well as between diabetic patients compared to IGT patients. Circulating concentrations of serum miRNA-126 were negatively associated with both fasting glucose, HbA1c, and 2hpp blood glucose. In addition, low miR-126 expression was significantly associated with poor treatment response (60).

A large cohort study of type 1 diabetic subjects also found that miR-126 levels are associated with vascular complications of diabetes, particularly with proliferative retinopathy. The inverse associations between miR-126 and vascular complications remained only marginally significant after adjustment for A1C and diabetes duration, suggesting a major role of hyperglycemia in mediating the relationship between miR-126 and both micro- and macrovascular complications of diabetes, it reduces miR-126 relevance as a potential new clinical biomarker for early diagnosis of complications (61).

MiR-126 is highly abundant in endothelial cells and plays a pivotal role in maintaining endothelial homeostasis, vascular integrity, and regulating angiogenesis. It helps vascular endothelial growth factor (VEGF) signalling by suppressing two negative regulators of

the (VEGF) pathway, Sprouty-related protein (SPRED1) and phosphoinositol-3 kinase regulatory subunit 2 (PIK3R2/p85-b). The shedding of miR-126 from endothelial cells could regulate VEGF responsiveness and confer vascular protection in a paracrine manner (62).

CONCLUSION

MicroRNA-126 (miR-126) is thought to be involved in neovascular disease processes by promoting VEGF as well as reducing the inflammatory response by inhibiting vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1). The levels of miR126 and VEGF-C expression gradually decreased, while the level of spread-1 expression significantly increased during the induction process. The use of miR-126 mimics revealed reduced spread-1 levels and increased VEGF levels.

MicroRNA-126(miR-126) targets involved in inflammation need to be identified. Some studies aimed to investigate whether high-mobility group box 1(HMGB1), an inflammation-related gene, is the target of miR-126 in diabetic vascular endothelium. miR-126-mediated phosphoinositide-3-kinase regulation, not only fine-tunes VEGF-signalling but strongly enhances the activities of Ang-1 (Angiopoietin -1) on vessel stabilization and maturation. Ang-1 is necessary for subsequent vascular remodelling into mature blood vessels.

At the end of conclusion, miRNA 126 is a good choice in preventing the development of diabetic macular edema and proliferative DR, by both mechanism (angiogenesis and inflammation role) and links between angiogenic miRNA expression profiles, Ang (Angiopoietin) and immune-cell responses by TEMs (TIE2- expressing monocytes) have clinical implications as novel diagnostic tools with regards also to prognostic significance.

Acknowledgement

The authors would like to thank Prof. Arief S. Kartasmita, Dr., SpM(K), MM, M. Kes, Ph.D., Dr. Sony Wibisosno M, Dr., SpPD., K-EMD.,

FINASIM, and Dr. Ali Rohman, Drs., M.Si., Ph.D., for their contribution to this study.

Funding acknowledgement

The authors received no financial support for the research

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest

REFERENCES

1. Wat N, Wong R, Wong IY. Association between diabetic retinopathy and systemic factors. *Hongkong Med J*. 2016; 22(6):589-99.
2. Ding J, Wong TY. Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2012;12(4):346-354.
3. World Health Organization. Global reports on diabetes. 2016:83.
4. Arita R, Hata Y, Ishibashi T. Review Article: ROCK As A Therapeutic Target of Diabetic Retinopathy. *Journal Ophthal*. 2010, Article ID 175163.
5. Chen LJ, Xu R, Yu HM, Chang Q, Zhong JC. The ACE2/Apelin Signalling, MicroRNAs, and Hypertension. *Int J Hypertens*. 2015:896861.
6. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. *Journal of Diabetes Research*. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016; Article ID 2156273.
7. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 8;370(9590):829-840.
8. Arar NH, Freedman BI, Adler SG, Iyengar SK, Chew EY, Davis MD, et al. Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):3839-3845.
9. Tatsuhiko T, Tanaka T, Nakamura Y. *Genome-Wide Association Studies*, Springer. 2019:49-86.
10. Okada H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Modulated MicroRNAs Targeting Renal Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23:1441-1443.
11. Johora H, Hossain SG, Kocerha J. The potential of microRNA therapeutics clinical research. *Frontiers in Genetic*. 2019;10:1-6.
12. Ye EA, Steinle JJ. Regulatory role of microRNA on inflammatory responses of diabetic retinopathy. *Neural Regeneration Res*. 2017;12(4):580-581.
13. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Relationship of hyperglycemia to the long-term incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med*. 1994;154:2169-2178.
14. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AEB, Al-Shabraway M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: Role of oxidative stress. *Current Drug Targets*. 2005;6(4):511-524.
15. Koleva-Georgieva DN, Sivkova NP, Terzieva D. Serum inflammatory cytokines IL-1beta, IL-6, TNF-alpha, and VEGF have influence on the development of diabetic retinopathy. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011;53(2):44-50.
16. Anne R, Parikh S, Fort PE. Role of Inflammation of Diabetic Retinopathy. *Int J Med Sci*. 2018;19:942.
17. Wilkinson C, Schachat A, Hinton D, Freund KB, Sarraf D, Wiedemann P. *Ryan's Retina*, 6th Edition, Elsevier, Netherlands, 2017.
18. Bartel DP. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions, Volume. 2009;136(2):215-233.
19. Broadgate S, Kiire C, Halford S, Chong V. Diabetic macular oedema: Under-represented in the genetic analysis of diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96:1-51.
20. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: New concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27.
21. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res*. 2011;920713.
22. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376:124-136.
23. Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, Kheradiya N, Winston DM, Wiostko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88:279-291.
24. Klaassen I, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Prog Retin Eye Res*. 2013;34:19-48.
25. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14:179-183.
26. Massin P, Paques M, Pournaras JA. *Ocular Disease: Mechanism and Management*. 2010;67:519-526.

27. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290-294
28. Relhan N, Flynn HW Jr. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today's management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017; 28(3): 205-212.
29. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? *Ophthalmic Res*. 2019;62:190-195.
30. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Journal of Diabetes Research. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;ID 2156273.
31. Coranguez MD, Ramos C, Antonetti DA. The Inner Blood Retinal Barrier: Cellular Basis and Development. *Vision Res*. 2017;139:123-137.
32. Xu HZ, Song Z, Fu S, Zhu M, Le YZ. RPE barrier breakdown in diabetic retinopathy: Seeing is believing. *J Ocul Biol Dis Inform*. 2011;4:83-92.
33. Viores SA, Breakdown of the Blood-Retinal Barrier, John Hopkins University School of Medicine, Elsevier Ltd. 2010.p.216-222.
34. Kowluru RA. Diabetic retinopathy, metabolic memory and epigenetic modifications. *Vision Res*. 2017;139:30-38.
35. Maiorano NA, Hindges R. Non-Coding RNAs in Retinal Development. *Int J Mol Sci*. 2012;13:558-578.
36. Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *J Cell Physiol*. 2010;222(3):540-545.
37. Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. *Pharmacogenomics*. 2009;10(3):399-416.
38. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*. 2003;425(6956):415-419.
39. Kovacs B, Lumayag S, Cowan C, Xu S. microRNAs in Early Diabetic Retinopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4402-4409.
40. McClelland AD, Kantharidis P. MicroRNA in the development of diabetic complications. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(2):95-110.
41. MacFarlane LA, Murphy PM. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Current Genomics*. 2010; 11:537-561.
42. Gong Q, Su G. Roles of miRNAs and long noncoding RNAs in the progression of diabetic retinopathy. *Bioscience Reports*. 2017;37:1-18.
43. Shen J, Yang X, Xie B, Chen Y, Swaim M Hackett SF, et al. MicroRNAs regulate ocular neovascularization. *Mol Ther*. 2008;16(7):1208-1216.
44. Mortuza R, Chen S, Feng B, Sen S, Chakrabarti S. High glucose-induced alteration of SIRT1 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO Regulated Pathway. *PLoS One*. 2013;8(1): e54514.
45. Ye Y, Xu H, Su X, He X. Role of MicroRNA in Governing Synaptic Plasticity. *Neural Plast*. 2016;2016:4959523.
46. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh R-F, Wythe JD, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*. 2008;15(2):272-284.
47. Harris MP, Rohner N, Schwarz H, Perathoner S, Konstantinidis P, Nüsslein-Volhard C. Zebrafish *eda* and *edar* mutants reveal conserved and ancestral roles of ectodysplasin signalling in vertebrates. *PLoS Genetics*. 2008;4(10): e1000206.
48. Kaidonis G, Gillies MC, Abhary S, Liu E, Essex RW, Chang JH, et al. A single-nucleotide polymorphism in the MicroRNA-146a gene is associated with diabetic nephropathy and sight-threatening diabetic retinopathy in Caucasian patients. *Acta Diabetol*. 2016;53(4):643-650.
49. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol*. 2008;10(5):593-601.
50. Zhao J, Bai Y, Jin L, Weng Y, Wang Y, Wu H, et al. A functional variant in the 3'-UTR of VEGF predicts the 90-day outcome of ischemic stroke in Chinese patients. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172709.
51. Freeman JA, Espinosa JM, The impact of post-transcriptional regulation in the p53 network. *Briefings in Functional Genomics*. 2013;12(1):46-57.
52. Conway MD, Canakis C, Livir-Rallatos C, Peyman GA. Intravitreal triamcinolone acetate for refractory chronic pseudophakic cystoid macular edema. *J Catar Refrac Surg*. 2003;29(1):27-33.
53. Sessa R, Seano G. The miR-126 regulates Angiopoietin-1 signalling and vessel maturation by targeting p85 β . *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1823:1925-1935.
54. Santulli G. Micro RNA: Basic Science. From Molecular Biology to Clinical Practice. Springer International Publishing Switzerland. 2015;887(1-14):53-78.
55. Ye L, Peng Y, Mo J, Yao Y. MiR-126 enhances VEGF expression in induced pluripotent stem cell-derived retinal neural stem cells by targeting *spred-1*. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(2):1023-1030.

56. Tang, ST, Wang F, Shao M, Wang Y, Zhu HQ. MicroRNA-126 suppresses inflammation in endothelial cells under hyperglycemic conditions by targeting HMGB1. *Vascular Pharmacol.* 2016;88:48-55.
57. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells.* 2019;8(5):471.
58. Pacurari M, Tchounwou PB. Role of MicroRNAs in Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Mediated Cardiovascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflam.* 2015:101527.
59. Qin LL, An MX, Liu YL, Xu HC, Lu ZQ. MicroRNA-126: A promising novel biomarker in peripheral blood for diabetic retinopathy. *Int J Ophthalmol.* 2017;10(4):530-534.
60. Rezk NA, Sabbah NA, Saad MS. Role of MicroRNA 126 in Screening, Diagnosis, and Prognosis of Diabetic Patients in Egypt. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology.* 2016;68(6):452–458.
61. Barutta F, Bruno G, Matullo G, Chaturvedi N, Grimaldi S, Schalkwijk C, et al. MicroRNA-126 and micro-/macrovascular complications of type 1 diabetes in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Acta Diabetol.* 2017;54(2):133-139.
62. Fichtlscherer S, Zeiher AM, Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(11):2383-2390.

Viruela símica y embarazo: Revisión

Monkeypox and pregnancy: A review

Jeiv Gómez¹, Carlos Cabrera Lozada², David Martín Del Campo³, Pedro Faneite⁴,
Carlos David Cabrera Figallo⁵

RESUMEN

Las infecciones virales durante el embarazo conducen a un espectro de resultados maternos y fetales, que van desde enfermedades asintomáticas hasta condiciones más críticas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió la notificación de 53 027 casos confirmados de viruela símica (VS) en 100 Estados Miembros que no son endémicos para VS. Las infecciones emergentes durante el embarazo son motivo de preocupación. La VS, actualmente es una enfermedad zoonótica rara, causada por el virus de la viruela del simio (VVS), pertenece a la familia Poxviridae, El VVS se transmite primariamente por microgotas respiratorias (aerosoles), por contacto directo con fluidos corporales u objetos contaminados con dichos fluidos. La infección en embarazadas ha sido reportada de manera limitada, con una alta tasa de abortos y mortinatos. Se recomienda la vacunación a

las embarazadas expuestas o con riesgo de exposición y la aplicación de antivirales en casos graves. La vía de resolución será establecida según indicaciones obstétricas.

Palabras clave: Viruela símica, embarazo.

SUMMARY

Viral infections during pregnancy lead to a spectrum of maternal and fetal outcomes, ranging from asymptomatic illness to more critical conditions. The World Health Organization (WHO) received notification of 53,027 confirmed cases of monkeypox in 100 Member States that are not endemic to monkeypox. Monkeypox is currently a rare zoonotic disease caused by the monkeypox virus (SVV), which belongs to the Poxviridae family. SVV is transmitted primarily by

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.13>

ORCID: 0000-0003-4833-5160¹

ORCID: 0000-0002-3133-5183²

ORCID: 0000-0001-9316-6365³

ORCID: 0000-0003-1924-7663⁴

ORCID: 0000-0003-2184-0888⁵

¹Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Programa Medicina Materno Fetal. Maternidad “Concepción Palacios”. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 8 de julio 2022

Aceptado: 6 de septiembre 2022

²MD, PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Academia Nacional de Medicina, Miembro Correspondiente Nacional Puesto 16.

³MD, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Coordinador de Sala de Partos y Perinatología, Clínica El Ávila. Profesor invitado posgrado Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Caracas.

⁴ MD, PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Academia Nacional de Medicina. Individuo de Número.

⁵Médico. Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario Militar “Carlos Arvelo”.

Autor de correspondencia: E-mail: carloscabreralezada@gmail.com

respiratory droplets (aerosols), or by direct contact with body fluids or objects. contaminated with these fluids. Infection in pregnant women has been reported in a limited way, with a high rate of abortions and stillbirth. Vaccination is recommended for pregnant women exposed or at exposure high risk, as well as the application of antivirals in severe cases. The route of resolution will be established according to obstetric indications.

Keywords: *Monkeypox, pregnancy.*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones virales durante el embarazo conducen a un espectro de resultados maternos y fetales, que van desde enfermedades asintomáticas hasta condiciones más críticas que se presentan con morbilidad materna grave, muerte fetal, parto prematuro, crecimiento fetal restringido y anomalías congénitas fetales, ya sea aparentes al nacer o más adelante en la vida (1,2). A medida que se reconocen nuevas enfermedades infecciosas que afectan a un gran número de personas y países, como la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) decretada pandemia hace más de dos años y más recientemente, el brote de la viruela símica humana (VS), también conocida como *Monkeypox*, generan preguntas críticas sobre cómo estas enfermedades infecciosas afectarán a las embarazadas y sus productos.

Las infecciones emergentes y reemergentes durante el embarazo son motivo de preocupación: (a) las gestantes, pueden ser más susceptibles o más gravemente afectadas por infecciones emergentes; (b) las infecciones emergentes durante el embarazo pueden tener efectos adversos en el feto; y (c) la profilaxis o el tratamiento de infecciones emergentes recomendados para la población general pueden no ser apropiados o aceptados por las gestantes (3,4).

El procedimiento de la vacunación reportado por Edwar Jenner en Inglaterra hace más de 200 años, fue un hito en la historia de la medicina y la lucha contra la viruela. El último caso de viruela adquirida naturalmente ocurrió en 1977, y en 1980 se declaró erradicada la viruela en todo el mundo tras una campaña mundial de vacunación

y contención. Han pasado 40 años o más, desde que todos los países suspendieron la vacunación antivariólica de rutina con vacunas basadas en el virus vaccinia (1,2,5,6).

Durante los últimos 40 años, se han producido variantes de las vacunas basadas en el virus vaccinia con perfiles de seguridad mejorados, y que a través de ingeniería genética en los laboratorios se ha empleado en vacunas candidatas para una variedad de usos. Los datos históricos han indicado que la vacunación contra la viruela tiene una protección de aproximadamente el 85 % contra la VS (5). Sin embargo, después de la erradicación de la viruela en 1980, ya no se indicó la vacunación de rutina contra la viruela, y ahora han pasado cuatro décadas desde cualquier programa de vacunación contra el ortopoxvirus.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recibió la notificación de 26 casos confirmados de viruela símica en 31 Estados Miembros que no son endémicos para VS, para el día 20 de mayo de 2022, activando la alerta y vigilancia epidemiológica en la región la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1,2). Para el día 17 de junio de 2022, se reportaron 1 423 casos confirmados en todo el mundo de VS. De estos, 1 243 casos se confirmaron en la Unión Europea: resaltando Alemania, España, Portugal y Reino Unido (6). El día 23 de julio, la OMS declaró la VS como una emergencia de salud pública de importancia internacional, con reportes de 16 000 casos en 75 países, con 5 muertes (6). Para el 04 de septiembre de 2022, se han reportado 53 027 casos en 100 países, con 15 muertes (7). Para el 01 de septiembre de 2022, los países con más casos confirmados eran Estados Unidos de América (EUA) con 19 355 casos, seguidos por España con 6 543 y Brasil con 5 037 casos (8). 60 % de los casos se han reportado en la región de Las Américas y 38 % en Europa. La mayoría de los casos han sido en hombres jóvenes, muchos de los cuales se auto identifican como hombres que tienen sexo con hombres y ninguno con antecedentes de viajes recientes a áreas donde la enfermedad es endémica (1,2,6).

En Venezuela se reportó el primer caso el 12 de julio de 2022, y 2 casos más el 24 de agosto de 2022 (7-10). Desde el mes de mayo de 2022, la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS) emanó Protocolo de Vigilancia

epidemiológica para VS (11). El desafío en términos de implementación de una respuesta institucionalizada, coordinada, oportuna y eficaz en prevención, detección y manejo adecuado de los casos de VS requiere revisión crítica de la evidencia disponible, así como la generación de consensos en la comunidad científica y los organismos sanitarios nacionales y supranacionales para poder contener el brote epidémico, con un uso racional de los recursos disponibles en función de su impacto como emergencia de salud pública de importancia internacional (1,2,6,11-29).

Los trabajadores de la salud (TS) se encuentran en la primera línea de atención de los casos de pacientes sospechosos o probables y confirmados, inclusive los portadores asintomáticos (30-32), con tendencia a infectarse más que la mayoría de las personas y, quizás, con mayor probabilidad de enfermarse de gravedad. A pesar de esto, un caso de julio de 2021 en EUA, donde se consideraron a 46 posibles contactos del personal sanitario, quienes en su mayoría no tuvieron medidas de protección adecuadas, no se evidenció ningún contagio (32).

EPIDEMIOLOGÍA

La VS, actualmente es una enfermedad zoonótica poco frecuente fuera de África, causada por el virus de la viruela del simio (VVS), un virus ADN relativamente grande (200-250 nanómetros) que pertenece a la familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae* y género *Orthopoxvirus* (23,25-29,33-36). El género *Orthopoxviridae* incluye especies estrechamente relacionadas como el virus de la viruela y otros ortopoxvirus animales como *Camelpox* (CamV) y *Cowpox* (CowV) incluyendo al VVS que infectan naturalmente una amplia variedad de especies de mamíferos, incluidos los humanos, y son responsable de varios brotes zoonóticos.

Debido a ser virus ADN relativamente grandes (viriones de 200-400 nm con genoma de 130-375 kbp), los ortopoxvirus son mejores en detectar y reparar mutaciones que los virus ARN, como por ejemplo el SARS-CoV-2 (23,25-29). Consecuentemente, esto previamente había resultado en 1-2 mutaciones por genoma

por año en el VVS. Sin embargo, los estudios de secuenciación realizados durante el brote epidémico de 2022 han revelado que hay de 6 a 12 veces más, el número de polimorfismos de nucleótidos simples, sugiriendo evolución acelerada y adaptación incrementada al huésped humano (23,28). Esto podría haber contribuido a la transmisión críptica humana del VVS por años, antes de que el brote epidémico global se viera amplificado por eventos súper propagadores en 2022 (23,25-29).

El virus de la viruela está estrechamente relacionado con el VVS (23,25-29,33,34). El virión del VVS es de 200-250 nm, mientras que su genoma es de 190-260 kbp. El virión del virus de la viruela es de 200-400 nm y su genoma de 130-375 kbp (23,25-29). A nivel molecular, la región central del VVS es idéntica en 96,3 % al virus de la viruela y las secuencias de aminoácidos de las proteínas del virión codificadas a este nivel 99,2 % homólogas (23). Sin embargo, difieren en las regiones terminales del genoma viral que codifican factores asociados a la virulencia, como, por ejemplo, los genes de resistencia al Interferón (IFN) y los inhibidores de la interleuquina-1 β , lo que podría explicar las variaciones en las manifestaciones clínicas y gravedad de la enfermedad entre ambos virus (23). Se han descubierto genes ortólogos con función presente en el VVS y ausentes/fragmentados en el virus de la viruela (COP-B19R, BR- 05/18/45 /158/181/197/203/207/219), esto podría generar diferencias en la respuesta inmunológica a la VS y la vacunación (37).

El nombre de VS se origina en el descubrimiento inicial del virus en monos en un laboratorio danés en 1958, cuando los monos enviados desde Singapur a dicho centro de investigación se enfermaron (38). La VS es una enfermedad endémica en bosques lluviosos, en regiones del Centro Africana, Liberia, Nigeria, Sierra Leona, and República del Congo).

Entre los años 2000 y 2009 (24, 25), la VS fue reportada en 3 países africanos (República Democrática del Congo, República del Congo y Sudán del Sur), pero entre 2009 y 2019, se observaron casos en diferentes países africanos (Camerún, República Democrática del Congo, Republica Centro Africana, Liberia, Nigeria, Sierra Leona, Benín, Gabón, Costa de Marfil, Nigeria). Desde 2017, Nigeria ha experimentado

un gran brote de 558 casos sospechosos y 241 confirmados, con una tasa de mortalidad del 3 % aproximadamente (24, 25). Los datos de vigilancia de casos sospechosos de VS en la República Democrática del Congo, mostraron que la incidencia aumentó de 0,64/100 000 en 2001 a 2,82/100 000 en 2013 (39).

En la República Democrática del Congo, donde la incidencia anual de VS está estimada en 3,5-5 casos/10 000 habitantes, se ha descrito la infección de los TS de 1/100 casos confirmados. En la mayoría de los países africanos, los TS en la primera línea de atención están en riesgo permanente de contraer y propagar diferentes enfermedades infecciosas, como la VS (0,9 %) (40,41).

El promedio ponderado de la mediana de edad de infección por VS en África ha evolucionado de 4-5 años en las décadas de 1970-1980 a 10-21 años en las décadas de 2000-2010, donde los hombres representan ≥ 50 % de los casos. Fuera del continente africano la mayoría de los casos ocurre frecuentemente en hombres adultos (39,42,43).

La tasa de letalidad en África de casos confirmados, probables y/o posibles de VS va desde 3,6 % a 10,6 % con un promedio de 8,6 % (39). Durante las últimas dos décadas (2000-2019), solo el 37,5 % (6/16) de las muertes ocurrieron en niños menores de 10 años, con una edad media de 27 años (42). No se registraron muertes entre los casos reportados fuera del continente africano (44).

Ante la discusión en la comunidad científica sobre las características y la evolución de las variantes/clados del VVS, las aparentes diferencias filogenéticas y clínicas existentes entre ellas y sus posibles repercusiones para la salud pública, es necesario alcanzar uniformidad en como referirse a las mismas. La OMS ha alcanzado consenso en referirse a las variantes/clados mediante el uso de números romanos y caracteres alfanuméricos (45). El clado de la Cuenca del Congo (África Central) del VVS es referido como Clado I y el de África Occidental como Clado II. Adicionalmente, se acordó que el Clado II tiene 2 subclados, Clado IIA y Clado IIB (este último se refiere principalmente el grupo de variantes de amplia circulación durante el brote epidémico mundial de 2022) (45). En

general, la VS causada por VVS del Clado I es más virulenta y letal que la causada por el Clado II. Se ha documentado que la tasa de letalidad del clado II es del 1 %, mientras que la del clado I puede alcanzar el 10 % (27).

Modo de transmisión y factores de riesgo

La VS es una enfermedad zoonótica, con transmisibilidad interhumana demasiado baja para sostener la propagación en poblaciones susceptibles. La exposición a un reservorio animal podría haber sido la fuente de infección para al menos el 27 % de los pacientes que no informaron exposición a otros pacientes durante el período de incubación. Se ha evidenciado infección por el virus de la viruela símica en muchos animales como ardillas listadas, ardillas arborícolas, ratas de Gambia, lirones enanos africanos, diferentes especies de simios y otros. Aunque aún no se ha identificado el reservorio natural de la viruela símica, los roedores son la opción más probable (23-27). La deforestación y la invasión humana en los diferentes ecosistemas, han provocado el aumento de casos (46).

Esta enfermedad se transmite por vía respiratoria: gotas grandes y también por aerosoles, aunque se desconoce la contribución de los aerosoles en la transmisión, por contacto directo con las lesiones, con fluidos corporales u objetos contaminados con dichos fluidos (fómites).

La probabilidad de transmisión entre individuos sin contacto cercano se considera baja (35).

Pese a que se ha establecido que el VVS está presente en fluidos vaginales y seminales, no hay evidencia clara de transmisión sexual. Las cadenas de transmisión del VVS suelen ser cortas (a diferencia de lo visto con la viruela humana). El número de reproducción básico (R_0) es de 0,8, pero mayor a 1 en hombres que tienen sexo con hombres. Para contextualizar, el SARS-CoV-2 tiene un R_0 que es variante-dependiente, R_0 de 2,5 en la cepa original, R_0 de 7 en la variante delta, R_0 de 10 en la variante ómicron, mientras que el virus de la viruela tenía un R_0 entre 3,5-6 (23).

Nigeria viene notificando casos continuados de VS desde septiembre de 2017 (25). Desde

septiembre de 2017 hasta el 30 de abril de 2022, se han notificado en total 558 presuntos casos en 32 estados del país (25). De ese total, se confirmaron 241 casos, de los que ocho fueron mortales (tasa de letalidad: 3,3 %). Del 1 de enero al 30 de abril de 2022, se han notificado 46 presuntos casos, de los que 15 se confirmaron. En 2022 no se ha registrado ninguna víctima mortal. Entre 2017 y 2018, el 78,3 % de los pacientes tuvo un contacto epidemiológico con personas que padecían las mismas lesiones características de la enfermedad (42).

En junio de 2003, se informó la primera evidencia de infección de VS adquirida en la comunidad, en EUA (36). Para el 8 de julio de 2003, se habían notificado un total de 71 casos de VS en seis estados. Este brote se atribuyó a la importación de roedores infectados, el contacto con perros de las praderas y su posterior contagio (género *Cynomys*, familia de los esciúridos; emparentados con las marmotas y ardillas de tierra), los cuales los tenían como mascotas dichos enfermos (36). Debido a que algunas de estas mascotas infectadas estaban en hogares con madres embarazadas, existe la preocupación pasada y futura de aconsejar y alertar a las embarazadas, ya que cada día más hogares, dan acogida a animales exóticos como mascotas.

Se define el contacto como una persona, que en el período que comienza con la aparición de los primeros síntomas de un caso probable, sospechoso o confirmado de VS y que termina cuando todas las costras han desaparecido, tiene uno o más de las siguientes exposiciones: a) contacto físico directo piel a piel (tocarse, abrazarse, besarse, contacto íntimo o sexual); b) contacto con materiales contaminados como ropa o sábanas, incluyendo material retirado de habitaciones, o superficies durante el manejo de lavandería o limpieza de cuartos contaminados; c) exposición respiratoria prolongada cara a cara en proximidad cercana; d) exposición ojo/mucosa o respiratoria a material de lesiones como vesículas, pústulas o costras de una persona infectada; 6) personal sanitario potencialmente expuestos en ausencia de uso apropiado de equipos de protección personal (EPP) (13).

La transmisión con la manipulación a través del contacto con la piel, objetos personales y través de aerosoles generalmente requiere un

contacto cara a cara prolongado. Por ello, están en mayor riesgo los TS, los miembros del hogar y otros contactos cercanos de casos activos. El personal sanitario deberá extremar las medidas de bioseguridad, incluyendo el uso apropiado de EPP, ya conocidas a través de la experiencia adquirida durante la pandemia, pero que en la actualidad se pueden encontrar relajadas por estos y sus familiares (13-15,17,19).

La transmisión entre humanos obliga a los clínicos a tomar medidas específicas de prevención para una atención óptima, minimizando así el riesgo de contagio entre la paciente y el personal de salud (médicos, enfermeras, transportadores y personal de limpieza, técnicos auxiliares entre otros) (13-15,17,19).

En una revisión de todos los casos de VS en el Reino Unido, entre el 15 de agosto de 2018 y el 10 de septiembre de 2021, se identificaron siete pacientes, 4 hombres y 3 mujeres. Tres adquirieron el VVS en el Reino Unido: un TS adquirió el virus de manera nosocomial, y un paciente adquirió el VVS en el extranjero, contagiando a un adulto y un niño dentro de su entorno familiar (47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación de la VS suele ser de 6 a 16 días, pero puede variar de 5 a 21 días. La infección puede ser dividida en dos partes (fase contagiosa): 1. Fase invasiva (0-5 días), donde los signos principales son fiebre, linfadenopatía, dolor de espalda, cefalea intensa, mialgias y astenia grave. La linfadenopatía es una característica distintiva de la VS en comparación con otras enfermedades que inicialmente pueden parecer similares (varicela, sarampión, viruela). 2. Erupción maculopapular: ocurre de 1 a 3 días después del inicio de la fiebre. Tiende a concentrarse más en la cara y las extremidades que en el tronco. Afecta la cara (95 % de los casos), y las palmas de las manos y las plantas de los pies (75 % de los casos). También se ven afectadas la mucosa oral (70 % de los casos), los genitales (30 %) y las conjuntivas (20 %), así como la córnea. La erupción evoluciona secuencialmente de máculas (lesiones con una base plana) a pápulas (lesiones firmes ligeramente elevadas), vesículas (lesiones llenas de líquido

claro), pústulas (lesiones llenas de líquido amarillento), costras que se secan y se caen en unos diez días. El número de lesiones varía de unas pocas a varios miles. En casos graves, las lesiones pueden coalescer hasta que se desprenden grandes secciones de piel (24,48,49).

El síndrome clínico caracterizado por fiebre, exantema y linfadenopatía requiere rara vez de ingreso hospitalario. Las principales complicaciones pueden ser: sobreinfección bacteriana de la piel, cicatrices permanentes en la piel, hiperpigmentación o hipopigmentación, cicatrices corneales permanentes (pérdida de la visión), neumonía, deshidratación (vómitos, diarrea, disminución de la ingesta oral debido a lesiones orales dolorosas y pérdida insensible de líquidos por alteración generalizada de la piel), sepsis, encefalitis y muerte (Baja probabilidad) (50).

Para clasificar la gravedad clínica de la VS la OMS se basó en la puntuación del número de lesiones cutáneas: leve (<25 lesiones cutáneas), moderada (25-99 lesiones cutáneas), grave (100-250 lesiones cutáneas) o muy grave/crítica (>250 lesiones cutáneas) (17,19,39).

Los criterios de ingreso hospitalario recomendados son (14):

- 1) Neumonía, con o sin dificultad respiratorio.
- 2) Encefalitis o meningitis.
- 3) Lesiones oculares con riesgo de pérdida de la visión, dolor ocular o alteración visual.
- 4) Lesiones faríngeas que impidan la deglución de líquidos o comprometan la vía aérea.
- 5) Celulitis grave con compromiso orgánico.
- 6) Fiebre persistente en pacientes inmunosuprimidos.
- 7) Proctitis que requiera analgesia endovenosa y/o reposo gastrointestinal.
- 8) Deshidratación.
- 9) Vómitos o diarrea persistentes.
- 10) Sepsis.

En una serie de 16 países con 528 pacientes con VS de abril a junio de 2022 (20), se reportó que la transmisión ocurrió en 95 % de los casos

durante la actividad sexual, con un período de incubación promedio de 7 días (rango de 3 a 20 días), 98 % de los casos se dieron en hombres que tienen sexo con hombres, 75 %, 41 % con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) diagnosticado previamente. 95 % presentaron exantema (64 % ≤10 lesiones), 73 % con lesiones anogenitales, 41 % con lesiones mucosas. Otros síntomas de afectación sistémica fueron fiebre (62 %), astenia (41 %), mialgias (31 %) y cefaleas (27 %), con linfadenopatías en 56 % de los casos. Infecciones de transmisión sexual concomitantes se reportó en un 29 %. Se detectó ADN del VVS en 29 de 32 pacientes a los que se les analizó líquido seminal. Se indicó tratamiento antiviral en 5 % de los casos, con 13 % de hospitalizaciones. Las causas de hospitalización fueron para manejo del dolor (la mayoría dolor anorrectal), sobreinfección de partes blandas, propósitos de control de la infección, faringitis limitante de ingesta oral, lesiones oculares, daño renal agudo y miocarditis.

DIAGNÓSTICO

Las definiciones de casos se muestran en el Cuadro 1.

Laboratorio reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa

La PCR en tiempo real, es la prueba de laboratorio preferida dada su precisión y sensibilidad (12,17,19). Para esto, las muestras de diagnóstico óptimas de infección por el VVS son las lesiones de la piel: el techo o el líquido de las vesículas y pústulas, las costras secas, así como de la mucosa nasal u oral. Cuando sea factible, la biopsia es una opción. Las muestras de lesiones deben almacenarse en un tubo seco y estéril (sin medios de transporte viral) y mantenerse en frío. La identificación molecular por PCR en tiempo real se determinó por análisis cuantitativo utilizando una hemaglutinina MGB de pan-ortopoxvirus en tiempo real según el protocolo que utiliza una curva estándar basada en un plásmido linealizado que contiene el gen de hemaglutinina MPXV (51).

Alternativamente, las pruebas que indican la presencia de orthopoxvirus en una muestra de paciente, salvo la exposición del paciente a otro del mismo género, pueden

VIRUELA SÍMICA Y EMBARAZO

Cuadro 1

Definiciones de caso. Modificado de Bunge y col. (39)

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN
SOSPECHOSO	Aparición repentina de fiebre alta, seguida de una erupción de pústula vesicular que se presenta predominantemente en la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies; o la presencia de al menos 5 costras tipo viruela.
CONFIRMADO	Caso sospechoso con confirmación de laboratorio (Anticuerpo IgM Positivo, pruebas de detección de antígenos, PCR o aislamiento del virus).
PROBABLE	Caso sospechoso sin posibilidad de confirmación por laboratorio, pero con nexo epidemiológico a caso confirmado.
POSIBLE	Erupción vesicular, pustulosa o costrosa, no diagnosticada como varicela por la familia o el proveedor de atención médica. Antecedentes de fiebre y erupción vesicular o costrosa. El individuo cumplió con uno de los criterios epidemiológicos o demostró niveles elevados de IgM específica para ortopoxvirus y presentó erupción y fiebre inexplicable y ≥ 2 otros signos o síntomas de los criterios clínicos.

ser suficientemente diagnósticas, así como la visualización en microscopía electrónica, tinción inmunohistoquímica para antígenos de orthopoxvirus, estudios de suero para IgM anti- orthopoxvirus (que indican exposición reciente) e IgG (que indica exposición previa o vacunación) (12-15,17,19,23,39).

Como los ortopoxvirus son serológicamente reactivos de forma cruzada, los métodos de detección de antígenos y anticuerpos no brindan una confirmación específica de la VS (12-15,17,19,49). Pruebas de detección de antígenos como Orthopox BioThreat® Alert assay, tienen evidencia que respaldan su uso clínico como pruebas de cribado rápido en casos sospechosos o probables, especialmente en entornos sanitarios limitados para confirmación rápida mediante el uso de PCR en tiempo real (22).

Otros exámenes, como rutina general, incluyen: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, bicarbonato, transaminasas, proteínas totales y albúmina, bilirrubina total, gamma glutamil transferasa y amilasa (14,19,20). La hematología completa,

pruebas de funcionalismo hepático y renal son requeridas para monitorización paraclínica en pacientes hospitalizados recibiendo fármacos antivirales (19).

TRATAMIENTO

La persona infectada debe permanecer aislada, usar una mascarilla quirúrgica y mantener las lesiones cubiertas tanto como sea razonablemente posible hasta que todas las costras de las lesiones se hayan desprendido de forma natural y se haya formado una nueva capa de piel para evitar contagio al personal de salud o dentro del entorno familiar. Los pacientes ya no se consideran infecciosos después de que se caen todas las costras (37).

Dos fármacos antivirales biodisponibles por vía oral, brincidofovir (Tembexa®) y tecovirimat (Tpoovx®), han sido aprobados en los EUA para el tratamiento de la viruela por la *Food and Drug Administration* (FDA) (19,21,52-60). Ninguno de los fármacos ha sido estudiado en ensayos de eficacia en humanos; sin embargo, ambos fármacos demostraron eficacia contra otros ortopoxvirus (incluido el VVS) en modelos animales. Hay informes de uso compasivo de tecovirimat para vaccinia complicada (53). Un fármaco endovenoso, el cidofovir (Vistide®), utilizado en citomegalovirus y coinfección por VIH se ha utilizado durante el brote epidémico de VS de 2022 (14,19,23,26). Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dieron licencia de uso de tecovirimat, brincidofovir y cidofovir para VS (19). Se ha reportado la

eficacia en estudios comparativos en animales, de un análogo del tecovirimat desarrollado en Rusia por el Centro Nacional de Investigación de Virología y Biotecnología VECTOR, el NIOCH-14 (19,61,62). Sin embargo, la eficacia clínica de este compuesto es incierta.

Para tratamiento sintomático, la OMS (19) recomienda en: a) fiebre, uso de paracetamol; b) manejo del dolor, paracetamol, tramadol y morfina en forma escalonada; c) prurito, loratadina; d) náuseas y vómitos, ondansetrón (asociado a prolongación del intervalo QT) o prometazina (sólo en adultos); e) dispepsia, omeprazol; f) manejo conservador de la diarrea, no se recomienda uso de fármacos inhibidores de motilidad por riesgo de íleo intestinal; g) ansiedad que no mejore con consejería apropiada, diazepam (contraindicado en pacientes con alteración del estado mental); h) agitación psicomotriz con peligro potencial para sí mismo, personal sanitario u otros pacientes, diazepam (vigilar protección vía aérea) y haloperidol (asociado a prolongación del intervalo QT).

Evitar uso de salicilatos como la aspirina en niños y adolescentes por asociación con síndrome de Reye. En el embarazo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos por encima de la semana 32 se encuentra contraindicado por riesgo de cierre precoz del *ductus* arterioso. Se puede considerar utilizar la hidroxicina, en conjunto con la loratadina en casos de prurito intenso. El uso de antisépticos tópicos se recomienda en caso de lesiones exudativas, exfoliación o compromiso cutáneo extenso. Las lesiones costrosas se pueden manejar con vaselina en capa fina. Las lesiones orales se sugiere el uso de enjuagues con lidocaína al 1 %. En caso de lesiones genitales ulcerosas se recomienda el uso de baños de asiento, con medios físicos fríos y anestésicos tópicos. Para las lesiones oculares se ha descrito uso cloranfenicol, tobramicina o azitromicina en colirio o gel. Para la proctitis se recomienda considerar antiinflamatorios orales, corticoides tópicos (evitar glucocorticoides sistémicos en el embarazo por sus efectos fetales), antibióticos tópicos u orales (14,19,27).

En caso de infección bacteriana secundaria se recomienda cloxacilina (flucloxacilina), cefalexina, amoxicilina con ácido clavulánico. En caso de sospecha de infección por *Staphylococcus*

aureus resistente a la meticiclina considerar como opciones terapéuticas clindamicina, trimetoprim con sulfametoxazol y doxiciclina (contraindicada en el embarazo). Hay que recordar que se debe evitar el uso de fluoroquinolonas, quinolonas y tetraciclinas durante el embarazo, las sulfonamidas están contraindicadas en primer trimestre y después de la semana 32. Las opciones en caso de alergia a la penicilina o los betalactámicos son clindamicina y trimetoprim con sulfametoxazol (14,19).

VACUNACIÓN

El uso de modelos matemáticos indica que la vacunación preventiva primaria (pre-exposición) es la estrategia más eficaz para controlar el brote epidémico de VS. Si se realiza en conjunto con el aislamiento efectivo de casos y el rastreo de contactos, aumenta sustancialmente el potencial para controlar el brote (1,13,16-19,27).

En el caso de la viruela se han desarrollado vacunas de tercera generación (13,17-19,27,63-75), posterior a las vacunas de primera generación, elaboradas a partir de linfa o piel de animales inoculados, como Dryvax® (virus vivo liofilizado), producida por Wyeth, no disponible comercialmente desde la erradicación de la viruela. Las vacunas de segunda generación, como Acam2000® de Emergent Biosolutions (previamente fabricada por Sanofi Pasteur Biologics), son desarrolladas a partir de un clon del virus de la vaccinia (Dryvax®), que ha sido purificado y producido mediante cultivos celulares. La vacuna contiene el virus vivo replicante (vaccinia), se administra en la superficie de la piel mediante escarificación en dosis única, mediante 15 pinchazos de una aguja bifurcada de acero inoxidable. Esta vacuna no está recomendada para las personas con inmunodeficiencias y trastornos cutáneos exfoliativos, como el eczema o la dermatitis atópica.

Entre las vacunas de tercera generación (virus vivos atenuados), con perfiles de seguridad superiores a la primera y segunda generación, tenemos la LC16m8, de KM Biologics, derivada de la cepa Lister de vaccinia, con mínima replicación (16-19,63,64). Aprobada en 1975 en Japón, forma parte de su reserva estratégica

nacional. La seguridad de la vacuna ha sido confirmada en menores de 18 años, así como en modelos animales inmunocomprometidos. No se ha recomendado la vacunación en personas inmunodeprimidas y trastornos cutáneos exfoliativos. Se aplica en una dosis percutánea mediante 5-10 pinchazos con aguja bifurcada.

La Imvamune® (16-19,65-67), vacuna de tercera generación de virus vivos no replicante, derivada de la cepa Ankara de vaccinia modificada, producida por Bavarian Nordic con uso autorizado en Canadá desde 2013, aprobada en EUA por la FDA como Jynneos® y la *European Medicines Agency* (EMA) como Imvanex®, es una vacuna de tercera generación contra la viruela que se probó en personas infectadas por el VIH y en personas que tienen dermatitis atópica. Fue desarrollada para su uso en personas con factores de riesgo elevados de eventos adversos postvacunales. Se aplica en una serie de dos inyecciones subcutáneas de 0,5 mL, con cuatro semanas de diferencia en la vacunación preventiva primaria y vacunación preventiva.

Los pacientes vacunados tienen una erupción cutánea menos intensa y aproximadamente solo el 50 % presentan linfadenopatía. Tampoco hubo muertes en pacientes vacunados. Se aprobó en el 2019 por la FDA, indicada en adultos para la prevención de la viruela y la VS (65,66). Se estima que la vacunación contra la viruela brinda una protección del 85 % contra la VS (5). El estado de vacunación contra la viruela de los pacientes, se puede demostrar en observar y corroborar la cicatriz de vacunación característica.

Actualmente, se desarrolla una cuarta generación de vacunas a través de métodos de atenuación mediante ingeniería genética: delección de genes inmunomoduladores accesorios o esenciales y a través de la inserción de genes inmunomoduladores (37,63). Un ejemplo es la Vacdelta6®, desarrollada por el gobierno ruso, vacuna derivada de células basada en una cepa de virus vaccinia con seis genes de virulencia inactivados, induce la generación de niveles significativamente más altos de anticuerpos neutralizantes del virus en comparación con la variante clonal original (18).

La OMS no recomienda la vacunación en masa actualmente (13-19,23,26,27,67). Para contactos

de casos sospechosos, probables o confirmados, la vacunación preventiva pos-exposición se recomienda con una vacuna de segunda o tercera generación, idealmente dentro de los primeros 4 días de exposición.

La vacunación preventiva primaria se recomienda en personas con alto riesgo de exposición, incluyendo, pero no limitado a hombres que tienen sexo con hombres, personas con múltiples compañeros sexuales, incluidos dentro de las indicaciones de la profilaxis preexposición al VIH o con infección por el VIH en seguimiento en las consultas hospitalarias (13,18,27,67). Otros grupos de alto riesgo son el personal sanitario en riesgo ocupacional, personal de laboratorio trabajando con orthopoxvirus o pruebas diagnósticas de VS y otros grupos a considerar según las políticas nacionales de los países con respecto a la VS y la disponibilidad de vacunas, como, por ejemplo, personal que se encarga de la desinfección de superficies en locales específicos donde se mantienen relaciones sexuales.

Se recomienda la vacunación preventiva post-exposición expedita en contactos estrechos de casos confirmados con alto riesgo de enfermedad grave (13,27,67), a:

- a. Personas con inmunodepresión, incluyendo infección con VIH con <200 cel/mL.
- b. Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de gestación.
- c. Población infantil de cualquier edad.

Aunque la evidencia preliminar sobre la vacunación en menores de 18 años y gestantes es escasa, la enfermedad puede ser más grave y causar secuelas (13,18,27,67). Se recomienda la utilización de un consentimiento informado en estos grupos de población tras realizar una evaluación individualizada del riesgo/beneficio.

Otros grupos de riesgo (13,18,27,67), priorizados para la vacunación preventiva pos-exposición, según disponibilidad, son:

- a. Personal sanitario que haya tenido un contacto cercano (inferior a 1 metro en la misma habitación) sin EPP o que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPP.

- b. Personal de laboratorio que maneje muestras de pacientes sospechosos o confirmados de VS que ha presentado alguna incidencia en el uso del EPP.
- c. Contactos estrechos (independientemente de su vulnerabilidad) de casos confirmados, en caso de mayor disponibilidad de dosis.

Se ha reportado que la administración por vía intradérmica de un 1/5 de la dosis administrada por vía subcutánea (0,1 mL), en dos dosis, separadas por un intervalo de 28 días, es de respuesta inmunológica humoral similar con respecto a la dosis administrada en la pauta estándar subcutánea (13,16,18). No se estudió la respuesta inmune celular. El estudio no incluyó gestantes. Tomando en cuenta las limitaciones en torno a la disponibilidad de vacunas en gran parte de los países afectados por el brote epidémico de VS, varios países han aprobado la pauta de vacunación con una dosis intradérmica de 0,1 mL (1/5 de la pauta estándar de 0,5 mL subcutánea) y cumplir la segunda dosis, según disponibilidad. En las gestantes, de forma preliminar, se ha recomendado mantener la pauta estándar.

VS Y EMBARAZO

El genoma de los poxvirus codifica al menos 17 proteínas para la unión celular, fusión de membrana y penetración que da como resultados diversos mecanismos de entrada al huésped que

varían de una cepa a otra y de la célula huésped tipo a tipo de célula huésped (Figura 1) (76).

Se ha informado que alrededor del 10 % de las células trofoblásticas de placentas a término podrían infectarse *in vitro* con el virus de la viruela (76,77). Los cultivos de trofoblastos infectados con virus de la viruela muestran cambios citopáticos como condensación citoplasmática, mitosis y una disminución en la producción de gonadotropina coriónica humana (Figura 2) (23,26).

	VIRUS VIRUELA
Proteína de superficie de unión al receptor	Complejo de fusión de entrada
Receptor viral en el humano	No receptor específico célula huésped
Células diana	Células del tracto respiratorio y mucosa oral
Células placentarias que expresan receptores virales	Células del trofoblasto

Figura 1. Proteínas de superficie viral involucradas en la entrada celular y la presencia de receptores en las células de la placenta (original de los autores).

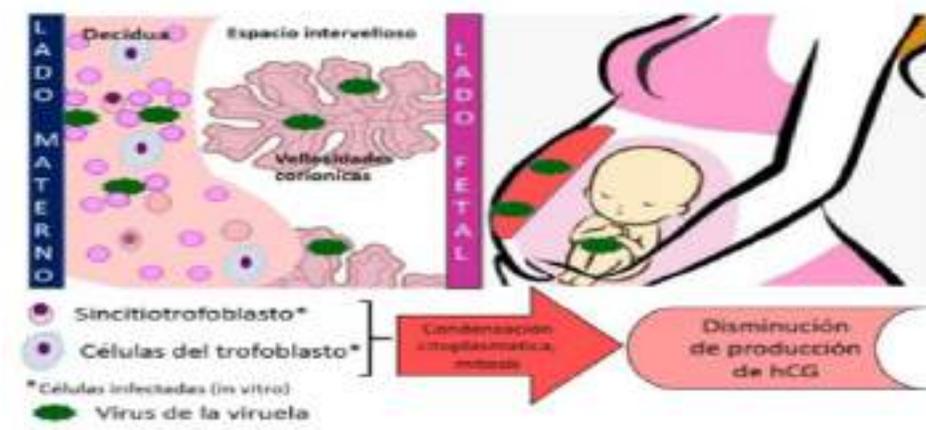


Figura 2. Síntesis de infección viral de la viruela y efectos principales en la placenta (original de los autores).

Dado que tienen un tamaño similar (23,25-29,33-36,76-79), estos efectos placentarios del virus de la viruela podrían ser extrapolables al VVS, y, por lo tanto, ocurrir transmisión vertical del virus al feto (23,26,76-78).

Pese a que el brote epidémico de VS de 2022 ha afectado de forma desproporcionada a hombres que tienen sexo con hombres, la infección por VVS no está confinada por género u orientación sexual. Es razonable pensar se reportarán casos de VS y embarazo, con el tiempo y el aumento de la vigilancia epidemiológica. Existen tres razones por las cuáles las gestantes, son especialmente susceptibles a la infección por VVS (23).

La primera razón es que la atenuación fisiológica del embarazo de la respuesta inmunitaria celular mediada por células Th1, con predominancia de la inmunidad humoral mediada por células Th2, incrementa la susceptibilidad hacia las infecciones virales. Las citoquinas Th1, incluyendo el IFN tipo 1 inhibe la replicación viral a través de actividades de inmunoreguladoras directas e indirectas al ligarse a receptores heterodiméricos ampliamente expresados en la superficie celular. El VVS expresa proteínas solubles ligando IFN α/β que interfieren con las vías de señalización del IFN e inhibiendo los mecanismos de respuesta antiviral del huésped. La susceptibilidad y la virulencia teóricamente se verían aumentadas durante el embarazo por la predominancia Th2 y la evasión del IFN por las proteínas ligando expresadas por el VVS (23).

La segunda razón es que la erradicación de la viruela y el consiguiente cese del programa de vacunación global en 1980, crearon un nicho para el VVS debido a la menguante inmunidad de la población. La edad media de diagnóstico se ha incrementado desde niños pequeños (4 años) a jóvenes adultos (21 años) en 2010-2019. Durante el brote epidémico de 2022, hombres adultos con edad promedio es de 36 años (rango de 31 a 43 años) componen el grupo con mayor número de casos confirmados. La edad reproductiva según la OMS es de 15 a 49 años, por lo que las gestantes no inmunizadas están con un riesgo significativamente alto de infectarse por el VVS (23).

La tercera razón es que la transmisión vertical y la pérdida del embarazo se han reportado posterior a la infección por el VVS.

La transmisión del brote actual en países no endémicos con población sin inmunidad previa e inmunodeprimida (41 % de los casos confirmados son VIH positivos), pueden permitir al VVS adquirir mutaciones que incrementen la virulencia y la probabilidad de que ocurra una diseminación sostenida. Por lo que la VS, pudiera evolucionar de una zoonosis regionalmente limitada, a una enfermedad infecciosa endémica global. Los embarazos, particularmente en países de bajos o medianos ingresos, podrían estar en riesgo, agravados por la realidad que 89 % de los 213 millones de embarazos que ocurren anualmente, se dan en entornos de recursos limitados, con la mayor probabilidad de resultados obstétricos y perinatales adversos (23).

Tanto las mujeres vacunadas como las no vacunadas que contraen la viruela durante el embarazo, sufren tasas de mortalidad mucho más altas que las no embarazadas. A pesar de su descubrimiento hace más de 4 décadas, se sabe poco sobre la VS durante el embarazo (5,14,23,26,75,80-82).

La infección en embarazadas ha sido reportada de manera limitada. La Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal, proyecto de Momprenatal LLC, compañía con registro en los EUA (14), realizó recientemente una revisión sistemática de la literatura para la elaboración de guías de manejo de la VS en el embarazo, encontrando que se han reportado 7 casos, con 2 muertes fetales anteparto, 3 abortos, 1 parto pretérmino con neonato de 1 500 g 6 semanas posterior al inicio de los síntomas con signos clínicos de infección congénita por VVS, y 1 parto eutócico simple sin complicaciones.

Se ha notificado un caso probable de infección perinatal en Zaire. Aproximadamente a las 24 semanas de gestación, una mujer embarazada desarrolló una enfermedad febril con erupción cutánea y, posteriormente se aisló el VVS de una lesión vesicular. Seis semanas después, dio a luz a un recién nacido de 1 500 g que tenía una erupción cutánea generalizada parecida a la VS (5).

En un estudio realizado en la República Democrática del Congo se reportaron 4 mujeres embarazadas de 222 casos (1,8 % de los casos) (80). Según el esquema de gravedad de la OMS ya descrito anteriormente (17-19,39), eran

casos moderados, 1 grave y 1 leve. El promedio de edad era de 24 años y todas se encontraban en el primer trimestre (6-18 semanas). 1 tuvo a un bebé sano, 2 tuvieron abortos espontáneos en el primer trimestre y 1 tuvo muerte fetal

La muerte fetal reportada en esa serie de casos (80), es el primer informe de muerte fetal por VS en el que hay confirmación virológica de la enfermedad por PCR con evaluación histopatológica de los tejidos fetales y documentación de una carga viral alta. El mortinato macerado mostró de manera difusa lesiones cutáneas maculopapulares de la piel que afectan la cabeza, el tronco y extremidades, incluidas las palmas de las manos y las plantas de los pies fetal hepatomegalia e *hydrops fetalis*. En la placenta se evidenció una alta carga viral con lesiones por la inflamación mediadas por citoquinas (23,80).

En base a la evidencia disponible (14,23, 26,75,80-82), se cree que el virus podría alcanzar la barrera materno-placentaria-fetal vía fusión viral con los trofoblastos, un proceso en que proteínas de la cápside viral se adhieren a los receptores blanco de la superficie celular, iniciando cambios conformacionales en la cápside viral, permitiendo internalización del ADN viral a través de la fusión con la membrana del sincitiotrofoblasto o vía transcitosis. El VVS internalizado entonces se replica y causaría efectos citopáticos o secundario a cambios locales inflamatorios y reacción inmune del huésped. Una vez penetrada la barrera placentaria, el VVS sería capaz de infectar múltiples células placentarias alcanzando el torrente sanguíneo fetal eventualmente. La hepatomegalia e *hydrops fetalis* observados en casos de transmisión vertical por el VVS reflejarían la extensión del daño placentario y la hipoxia resultante. Se desconoce si la infección viral materna por VVS (particularmente en el tercer trimestre) y la activación inmune materna durante el embarazo, como se ha visto con el VIH y el SARS-CoV-2, pudieran afectar el neurodesarrollo infantil de fetos expuestos al VVS *in utero*.

a) Inmunización y Embarazo

Los CDC recomiendan que las madres lactantes no reciban la vacuna contra la

viruela (54-56,65-75), de uso principalmente militar o personal gubernamental de riesgo laboral de potencial exposición bioterrorista (Acam2000®, Jynneos®), incluso si se están extrayendo la leche y alimentando a su bebé con biberón, mientras que en Europa se comercializa Imvanex® (13). Si una mujer recibió la vacuna contra la viruela, durante el embarazo o la lactancia, debe evitar la lactancia durante al menos 3 a 4 semanas hasta que la costra de vacunación se haya separado del sitio de vacunación.

El riesgo general asociado con la vacunación materna contra la viruela parece bajo. No se ha identificado ninguna asociación entre la vacunación contra la viruela y el aborto espontáneo, el parto prematuro o la muerte fetal. La vacunación en el primer trimestre se ha asociado con un pequeño aumento de defectos congénitos, pero el tamaño del efecto fue pequeño y se basó en datos limitados. La vaccinia fetal parece ser una consecuencia rara de la vacunación materna contra la viruela, pero se asocia con una alta tasa de pérdida fetal (70,71).

La vacunación contra la viruela durante el embarazo, se aconseja a las mujeres que estuvieron expuestas, a que reciban la vacuna contra la viruela independientemente de su estado de embarazo, dado el riesgo potencialmente mortal asociado con la infección de la VS (75).

Los CDC recomiendan la vacuna modificada de la cepa Ankara del virus vaccinia no replicante: Jynneos® (Imvanex® en Europa e Imvamune® en Canadá) a las embarazadas expuestas al VVS (≈85 % de eficacia contra la VS) (38). La vacunación con Acam2000®, solo está indicada en mujeres embarazadas si hay sospecha de ataque de bioterrorismo. De lo contrario está contraindicada por ser una vacuna de virus vivo. La OMS recomienda en las gestantes, en caso de no disponer de vacunas no replicantes, el uso de vacunas mínimamente replicantes, como LC16m8 (18).

Las vacunas de tercera generación, vacunas de virus no replicante, no tendrían base teórica para la preocupación sobre su uso en el embarazo. En el caso de Imvanex® (13), una vacuna indicada para la prevención de la viruela y la VS, los datos en estudios en humanos administrado a gestantes, resultaron insuficiente para informar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. Estudios

en animales no revelaron evidencia de daño al feto. No hay estudios en mujeres lactantes, para evaluar los efectos en el lactante o en la producción/excreción de leche. Aunque no está contraindicada, deberíamos evitarla en casos de pacientes no expuestas o sin riesgo ocupacional (TS, militares o personal gubernamental), excepto en el tercer trimestre.

Se ha propuesto un tratamiento profiláctico con inmunoglobulina vaccinia (VIG) para los embarazos expuestos a la vacuna contra la viruela para prevenir la vaccinia fetal (83). VIG es un cóctel de anticuerpos purificados de la sangre de individuos inmunizados contra la vacuna de viruela, categoría C durante el embarazo según la FDA. La VIG también puede ser necesaria como profilaxis en pacientes para los que está contraindicada la vacuna contra la viruela previa a la exposición (dermatitis atópica), aunque actualmente no está autorizada en estos casos (84). Demostrada la inocuidad de las inmunoglobulinas en las embarazadas, en Estados Unidos se recomendó su uso para la prevención de la VS (44,45). Se recomienda el monitoreo fetal por cardiotocografía (dependiendo de la edad gestacional) durante su administración con monitoreo de la frecuencia cardíaca materna, presión arterial y temperatura previo y durante su infusión, dado el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo el choque anafiláctico) (14,23).

La dosis de VIG es de 6000 unidades/kg en infusión endovenosa con aumento progresivo: en pacientes ≥ 50 kg es de 0,5 mL/min de inicio, 1 mL/min a los 30 minutos, 1,5 mL/min a los 45 minutos y de 2 mL/min a los 60 minutos. En pacientes < 50 kg es de 0,01 mL/kg/min de inicio, 0,02 mL/kg/min a los 30 minutos, 0,03 mL/kg/min a los 45 minutos y de 0,04 mL/kg/min a los 60 minutos. Se debe tener precaución en pacientes con diabetes gestacional o diabetes mellitus preexistente, dado que la maltosa en la VIG puede interactuar con los sistemas de monitoreo de glucosa, resultando en falsas lecturas de hiperglicemia y administración inapropiada de insulina. La VIG se asocia con riesgo de tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes no gestantes, por lo que es probablemente mayor en el embarazo, se recomienda no exceder dosis de 12 000 unidades/kg en gestantes, disminuir la velocidad de infusión y considerar el uso

concurrente de heparinas de bajo peso molecular, en pacientes con factores de riesgo adicionales de TEP (14,23).

b) Medidas generales en gestante hospitalizada

Evaluación dirigida a monitoreo de signos vitales y dolor, condición general, rash, presencia/ausencia de infección bacteriana secundaria, estado neurológico, respiración, perfusión, hidratación, estado nutricional, valoración obstétrica (incluyendo pruebas de bienestar fetal y características del cuello uterino), laboratorios (14,19).

Trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular con dosis ajustada por peso.

Líquidos endovenosos en caso de compromiso cutáneo extenso, inestabilidad hemodinámica o intolerancia a la vía oral. Profilaxis de úlceras por estrés. Laxantes en caso de proctitis.

Manejo y seguimiento de proctitis, lesiones cutáneas y lesiones oculares. Oxígeno suplementario o ventilación mecánica no invasiva en caso de ser necesario (14).

c) Tratamiento antiviral

Tecovirimat (capsulas 200 mg o endovenoso 200 mg/mL) actúa inhibiendo la actividad de la proteína envolvente de ortopoxvirus VP37 y la formación de la envoltura viral. Se administra vía oral o endovenosa (200 mg) y está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la viruela (56,57). No es embriotóxico ni teratógeno en estudios con animales (58). La prudencia nos dice que podríamos emplearla, en caso de gestante con VS grave y preferiblemente después del primer trimestre. La dosis es de 600 mg vía oral 2 veces al día por 14 días. No hay datos de su uso en el embarazo (14,19,23).

Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT con el uso de tecovirimat, y la relación del intervalo QT prolongado con la aparición de *torsade de pointes*, se debe realizar un electrocardiograma previo al uso de tecovirimat en el embarazo, recordando que las mujeres tienen mayor riesgo debido a que el QT basal es más largo que en hombres (470 vs 450 ms). Los macrólidos (especialmente la eritromicina)

son una causa bien conocida de intervalo QT prolongado de origen medicamentoso. Se debe tener cuidado del riesgo de *torsade de pointes* en gestantes con ruptura prematura de membranas, recibiendo tecovirimat y eritromicina (14,19,23).

Brincidofovir (tabletas de 100 mg o suspensión de 10 mg/mL), es un inhibidor de la síntesis de ADN viral mediado por polimerasa. Según los hallazgos de los estudios de reproducción en animales, puede causar embriotoxicidad, disminución de la supervivencia embrionaria y/o malformaciones estructurales. No hay datos, sobre los efectos del fármaco en el lactante o la producción de leche (49,50). Se puede considerar su uso en gestantes severamente enfermas o con alto riesgo de complicaciones. La dosis es de 200 mg vía oral una vez a la semana por dos dosis (días 1 y 8) (12). No se recomienda su uso durante el embarazo (14,19,23).

Cidofovir (viales de 75 mg/mL), inhibidor de la polimerasa del ADN viral (12), de categoría C en el embarazo y la lactancia por la FDA, porque se observaron efectos embriotóxicos y teratogénicos en estudios con animales, incluidos pequeños para la edad gestacional, anomalías esqueléticas y de tejidos blandos (50). Se ha utilizado en pacientes con citomegalovirus y coinfección por VIH. Se puede considerar su uso en gestantes gravemente enfermas o con alto riesgo de complicaciones. La dosis es 5 mg/kg endovenoso una vez a la semana, de 2 a 4 semanas. Se debe administrar con probenecid oral: 2 g 3 horas previo a cada dosis de cidofovir, y 1 g, a las 2 y 8 horas, posterior a la infusión endovenosa. Se debe administrar 1 L de solución fisiológica al 0,9 %, 1 hora previo a la infusión endovenosa de cidofovir. Está contraindicada en insuficiencia renal, uso de nefrotóxicos, proteinuria > 100 mg (14,19,23).

d) Atención obstétrica de la embarazada (Paciente sospechosa o probable)

Es muy importante aplicar las herramientas clásicas de detección en triaje: **Identificar – Aislar – Informar**. Debe ocurrir una información oportuna entre el personal de salud del triaje y hospitalización con el de sala de partos ante la llegada, ingreso y hospitalización de una paciente sospechosa o confirmada de VS. Este preámbulo es necesario dado los escasos

reportes de esta enfermedad en embarazadas y la complejidad del manejo, muy especialmente el cuidado que debemos tener con el contagio del paciente intrahospitalario y del personal de salud (14,15,23,26).

Existen varias situaciones en la que una gestante sospechosa/confirmada de VS puede ameritar ingreso hospitalario y posterior resolución obstétrica (14,15,23,26):

1. Paciente que consulta por causa obstétrica.
2. Paciente que consulta por síntomas sugestivos de VS sin confirmar (caso sospechoso o probable).
3. Paciente que consulta por síntomas sugestivos de VS y pruebas positivas (caso confirmado).
4. Paciente que consulta para parto o cesárea electivos, por un aborto.

Desde el punto de vista clínico las embarazadas al igual que la población en general pueden presentarse en cuatro (4) distintos niveles: casos leves, moderados, graves o críticos según el criterio de la OMS (19). Toda paciente asintomática o no, pudiera ser manejada a través de telemedicina con toma de muestras confirmatorias en el hogar (23,26).

Durante el primer trimestre, con el riesgo aumentado de aborto espontáneo en gestantes con VS, se deben vigilar además de los signos y síntomas de alarma en VS, dolor pélvico, sangrado genital o vómitos persistentes, además de la viabilidad del embarazo en la ecografía obstétrica, transvaginal preferiblemente (14,15,23,26).

Durante el segundo trimestre, el riesgo de aborto pasa a ser de parto pretérmino, por lo que se recomienda cervicometría de tamizaje entre las semanas 20 a 24 en las gestantes con VS. La sensibilidad de la PCR específica para VVS en líquido amniótico es desconocida, por analogía con otros virus ADN, es probable que sea detectable a partir de la semana 18. En la ecografía obstétrica, además de la evaluación de ecoanatomía fetal, peso fetal estimado y volumen de líquido amniótico, se recomienda énfasis en describir la presencia o ausencia de signos de infección perinatal. La evaluación de patrones de crecimiento y *doppler* con perfil hemodinámico materno fetal posterior a la resolución de VS, de

acuerdo con la gravedad de la enfermedad, son parte de las medidas requeridas (14,15,23,26).

En el tercer trimestre, además del riesgo de parto pretérmino se debe considerar la asfixia perinatal/muerte fetal anteparto en las gestantes con VS. Se recomienda evaluación semanal realizando perfil biofísico fetal y perfil hemodinámico materno fetal en la ecografía obstétrica, además de vigilancia de peso fetal estimado y volumen de líquido amniótico (14,15,23,26). Posterior a la semana 37, en presencia de bienestar fetal conservado sin criterios ecográficos de alteración función placentaria, la pauta es diferir la interrupción del embarazo hasta la resolución de la VS. La infección por VVS o su sospecha en una embarazada clínicamente estable no es una indicación para finalizar la gestación, esta se realizará por indicaciones obstétricas o si existe deterioro materno y/o estado fetal no asegurable (14,15,23,26).

Durante la hospitalización y su eventual atención obstétrica la paciente permanecerá con mascarilla, cubrimiento de las lesiones y el equipo de salud con el equipo de protección personal (EPP) mientras dure el riesgo de infección. Debe tenerse en cuenta las semanas de embarazo y los potenciales riesgos para el feto: por debajo de las 28 semanas de embarazo se comprobará la viabilidad fetal y se seguirá el mismo procedimiento que para los demás pacientes; o por encima de las 28 semanas se comprobará el bienestar fetal y la paciente permanecerá en observación hasta el resultado de las pruebas diagnósticas (14,15,23,26,75).

Los procedimientos obstétricos serán los habituales y debe estar al tanto de las condiciones de la paciente y de la conducta a seguir un equipo multidisciplinario conformado por el obstetra, especialista en medicina materno fetal, anestesiólogo, intensivista, infectólogo, oftalmólogo, psiquiatra y neonatólogo (23).

La vía de resolución y la indicación de interrupción de la gestación será establecida según factores obstétricos (14). Se ha planteado recomendar la cesárea, incluso si las lesiones genitales no pueden ser identificadas, debido al riesgo de gravedad de una posible infección en un neonato, esto debe ser concertado entre la paciente y todo el equipo tratante (23,26). Sin

embargo, en presencia de hisopados vaginales y anales negativos para VVS, es razonable recomendar el parto vaginal (23,26). No existe una indicación obstétrica formal de cesárea por caso confirmado, sospechoso, probable o posible de VS (14,15).

El parto vaginal o la cesárea se realizarán en un quirófano destinado y acondicionado para pacientes con enfermedades infectocontagiosas. En caso de lesiones activas en región dorsal está contraindicada la anestesia neuroaxial (23,26), y las consideraciones por anestesiología de ameritar intubación en presencia de lesiones orofaríngeas (23,26). En caso de cesárea, el uso de iodopovidona es teóricamente más seguro que la clorhexidina, debido al mayor riesgo de anafilaxia en pacientes con lesiones mucocutáneas y uso de clorhexidina, pese a su mayor efectividad en disminuir la ocurrencia de infecciones del sitio quirúrgico. Se recomienda la profilaxis de endometritis e infecciones del sitio quirúrgico con antibióticos de amplio espectro, como la combinación de cefazolina y azitromicina, así como evitar el uso de campos quirúrgicos con adhesivos en presencia de lesiones cutáneas abdominales extensas (23).

Durante la atención del parto, restringir el uso de oxitócicos u otras medidas de intervención (episiotomía, fórceps, ventosa obstétrica) a sus indicaciones precisas (14,23,26). Realizar clampaje tardío del cordón umbilical (de 1 a 3 minutos) está recomendado (14,15,23,26). Realizar estudio histológico placentario con consentimiento materno, así como PCR de líquido amniótico sangre de cordón, placenta, vaginal y rectal (23).

En cuanto al recién nacido y la lactancia, dado el riesgo de la VS neonatal, los hijos de madres con lesiones activas no deben cumplir con el contacto piel a piel y la lactancia temprana. La mejor forma de disminuir el riesgo de transmisión es el aislamiento inmediato de la madre, ofreciendo consejería al respecto para consentimiento materno (14,15,23,26,80-82). En caso de decisión materna de permanecer con el recién nacido, y con ausencia de lesiones en complejo aréola-pezones, las precauciones incluyen evitar contacto piel a piel, uso de ropa materna que cubra la piel desde el cuello hasta los pies, uso de guantes y mascarilla, medidas que deben mantenerse

hasta fase de resolución de lesiones cutáneas, la evaluación por psiquiatría es requerida en todo

caso de VS en el embarazo (14). Considerar el uso de VIG en el neonato (23).

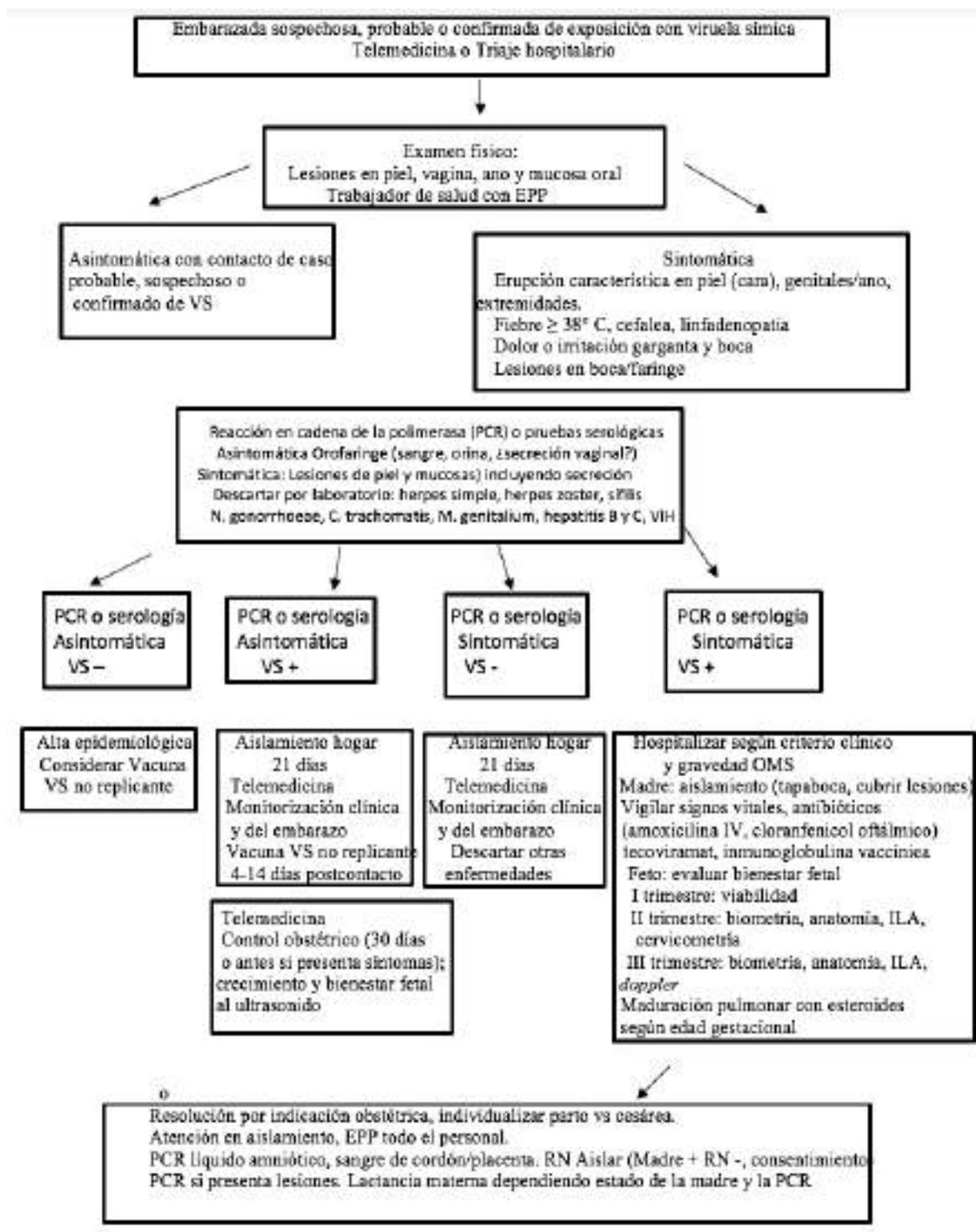


Figura 3. Guía de manejo de la embarazada con viruela símica. Modificado de Dashraath y col. (26).

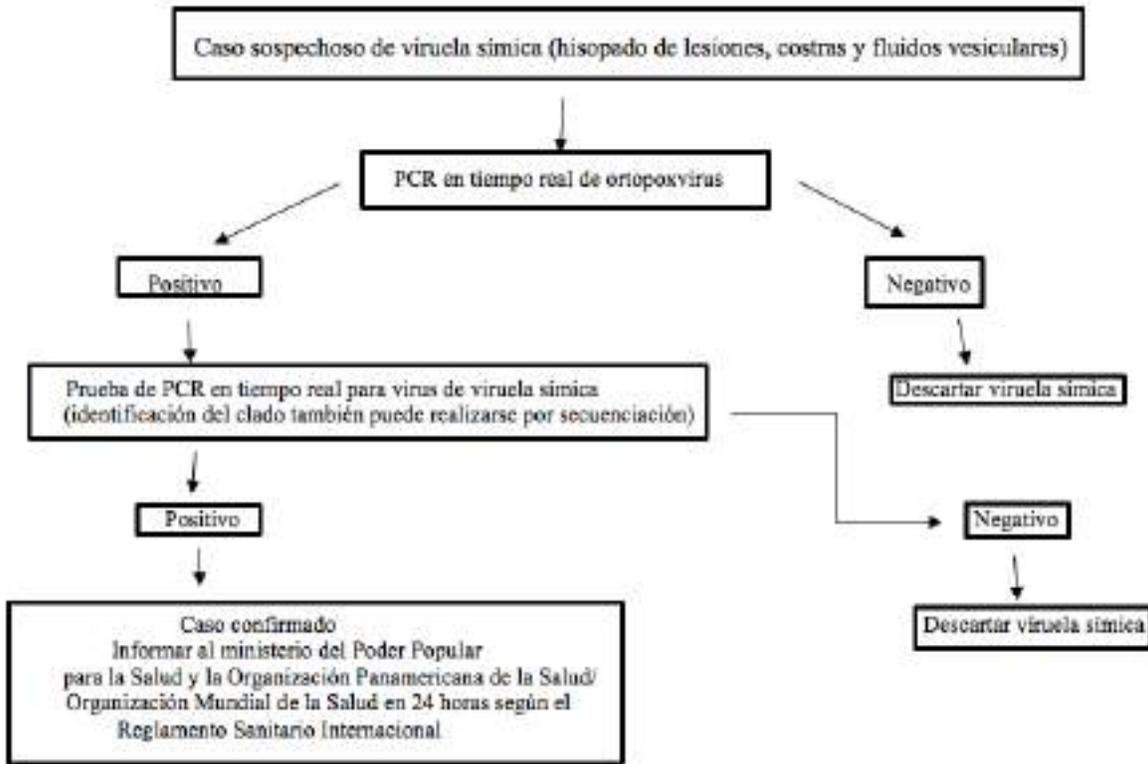


Figura 4. Algoritmo de detección molecular de la OPS de infección por el virus de viruela símica (12).

CONCLUSIÓN

La VS durante el embarazo, pese a los reportes limitados en la literatura, está relacionada con resultados perinatales adversos tanto para la madre como para el feto. En caso de sospecha clínica y/o epidemiológica, las medidas de aislamiento domiciliario, incluyendo el uso de tapabocas y cubrir lesiones, la realización de PCR confirmatoria, la monitorización clínica y del embarazo que incluya la evaluación del bienestar fetal, el uso de tratamientos antivirales específicos y la vacunación con las debidas indicaciones, amén de una resolución obstétrica y vigilancia puerperal con el uso adecuado de los EPP, permite integrar el manejo de casos en los cuatro escenarios contemplados clínicamente, en función de la ausencia/presencia de síntomas y la positividad/negatividad de la PCR. El seguir guías clínicas durante la gestación constituye

la herramienta operativa que permite no sólo mantener un estándar adecuado de atención, sino producir un impacto positivo basado en un uso adecuado de la evidencia disponible.

REFERENCIAS

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Monkeypox outbreak. Estocolmo, Suecia: ECDC [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-outbreak>
2. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert Monkeypox in non-endemic countries. Washington (DC): PAHO [Internet]; 2022 [actualizado 20 de mayo de 2022; consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-monkeypox-non-endemic-countries-20-may-2022>.

3. Rasmussen S, Hayes E, Jamieson D, O'Leary D. Emerging infections and pregnancy: assessing the impact on the embryo or fetus. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(24):2896-2903.
4. Cono J, Cragan JD, Jamieson DJ, Rasmussen SA. Prophylaxis and treatment of pregnant women for emerging infections and bioterrorism emergencies. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1631-1637.
5. Fine PE, Jezek Z, Grab B, Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol*. 1988;17(3):643-650.
6. World Health Organization. WHO Director-General's statement at the press conference following IHR Emergency Committee regarding the multi-country outbreak of monkeypox - 23 July 2022. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 23 de julio de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-the-press-conference-following-IHR-emergency-committee-regarding-the-multi-country-outbreak-of-monkeypox--23-july-2022>
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 Monkeypox Outbreak Global Map. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [actualizado 04 de septiembre de 2022; consultado 04 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html>
8. Reuters Graphics. Monkeypox tracker and map. London, United Kingdom: Reuters [Internet]; 2022 [actualizado 04 de septiembre de 2022; consultado 04 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://graphics.reuters.com/HEALTH-MONKEYPOX/xmpjmlqqvr/>
9. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Primer caso sospechoso de viruela símica. Comunicado del MPPS. Caracas: MPPS [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio 2022]; Disponible en: <https://twitter.com/MinSaludVE/status/1536100350960320512>
10. La Nueva Televisión del Sur C.A. Venezuela confirma dos nuevos casos de viruela del mono. Caracas: Telesur [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.telesurtv.net/news/venezuela-confirma-nuevos-casos-viruela-mono-20220824-0024.html#:~:text=De%20acuerdo%20a%20la%20ministra,mono%20en%20el%20pa%C3%ADs%20suramericano>
11. Dirección de Vigilancia Epidemiológica, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Protocolo de vigilancia epidemiológica para viruela símica. Caracas: MPPS [Internet]; 2022 [consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://academianacionaldemedicina.org/publicaciones/div/protocolo-de-vigilancia-epidemiologica-para-viruela-simica/>
12. Organización Panamericana de la Salud. Directrices de laboratorio para la detección y el diagnóstico de la infección por el virus de la viruela del mono. Washington (DC): OPS [Internet]; 2022 [actualizado 23 de mayo de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/directrices-laboratorio-para-deteccion-diagnostico-infeccion-por-virus-viruela-mono>
13. Comisión de Salud Pública, Consejo Interterritorial, Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación en el brote actual de viruela del mono. Madrid, España: CISNS [Internet]; 2022 [actualizado 22 de agosto de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/18iGxeXNR_KI357EqV_KeCFG3G-Lc9tmq/view
14. Herrera M, Rebolledo M, Torres N, Castaño Y, Yomayusa N, Álvarez C, et al. Embarazo e infección por Monkeypox-Viruela Símica. Bogotá, Colombia: FIMMF [Internet]; 2022 [actualizado 10 de agosto de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. p. 1-25. Disponible en: <https://mmfetal.com/wp-content/uploads/2022/08/Guia-FIMMF-Monkeypox-Version-Final-Espanol-Publicacion-final.pdf>
15. Khalil A, Samara A, O'Brien P, Morris E, Draycott T, Lees C, et al. Monkeypox and pregnancy: What do obstetricians need to know? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):22-27.
16. European Medicines Agency. Imvanex. Amsterdam, Netherlands: EMA [Internet]; 2022 [actualizado 09 de agosto de 2022; consultado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex>
17. Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación, Organización Panamericana de la Salud. Informe técnico sobre el brote de viruela símica en varios países. Washington (DC): OPS; 2022 [Internet]; 2022 [actualizado 31 de mayo de 2022; consultado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56116/OPSFPLIM220018_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
18. World Health Organization. Vaccines and immunization for monkeypox. Interim guidance. Geneva, Switzerland Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MPX-Immunization-2022.2-eng#:~:text=Key%20points%20follow,to%20prevent%20onset%20of%20disease>
19. World Health Organization. Clinical management and infection prevention and control for monkeypox: Interim rapid response guidance, 10 June 2022. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 24 de agosto de 2022; consultado 24 de agosto de 2022].

- Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1>
20. Thornhill J, Barkati S, Walmsley S, Rockstroh J, Antinori A, Harrison L, et al. Monkeypox Virus Infection in Humans across 16 Countries—April–June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387(8):679-691.
 21. Merchlinsky M, Albright A, Olson V, Schiltz H, Merkeley T, Hughes C. The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Res.* 2019;168(1):168-174.
 22. Townsend M, MacNeil A, Reynolds M, Hughes C, Olson V, Damon I. Evaluation of the Tetracore Orthopox BioThreat® antigen detection assay using laboratory grown orthopoxviruses and rash illness clinical specimens. *J Virol Methods.* 2013;187(1):37-42.
 23. Dashraath P, Nielsen-Saines K, Rimoin A, Mattar C, Panchaud A, Baud D. Monkeypox and pregnancy: Forecasting the risks. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; S0002-9378(22)00651-2.
 24. World Health Organization. Monkeypox. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
 25. Organización Mundial de la Salud. Viruela símica - Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [actualizado 16 de mayo de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/disease-outbreak-news/item/2022-DON381>
 26. Dashraath P, Nielsen-Saines K, Mattar C, Musso D, Tambyah P, Baud D. Guidelines for pregnant individuals with monkeypox virus exposure. *Lancet.* 2022;400(10345):21-22.
 27. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Viruela del mono en humanos: incremento de casos y limitadas opciones de prevención con vacunas. Madrid, España: AEP [Internet]; 2022 [actualizado 19 de mayo de 2022; consultado 31 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/viruela-del-mono-incremento-de-casos>
 28. Isidro J, Borges V, Pinto M, Sobral D, Dourado J, Nunes A. Phylogenomic characterization and signs of microevolution in the 2022 multi-country outbreak of monkeypox virus. *Nat Med.* 2022;28(8):1569-1572.
 29. Shchelkunov S, Totmenin A, Babkin I, Safronov P, Ryazankina O, Petrov N, et al. Human monkeypox and smallpox viruses: genomic 512 comparison. *FEBS Lett.* 2001;509(1):66-70.
 30. De Baetselier I, Van Dijck C, Kenyon C, Coppens J, Michiels J, de Block T, et al. Retrospective detection of asymptomatic monkeypox virus infections among male sexual health clinic attendees in Belgium. *Nat Med.* 2022.
 31. Abbasi J. Reports of asymptomatic monkeypox suggest that, at the very least, some infections go unnoticed. *JAMA.* 2022. doi: 10.1001/jama.2022.15426. Epub 2022 Aug 31.
 32. Rao AK, Schulte J, Chen TH, Hughes C, Davidson W, Neff J, et al. Monkeypox in a Traveler Returning from Nigeria - Dallas, Texas, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(14):509-516.
 33. Titanji B, Tegomoh B, Nematollahi S, Konomos M, Kulkarni P. Monkeypox: A Contemporary Review for Healthcare Professionals. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac310.
 34. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy: 2021 Release. Paris, France: ICTV [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy>
 35. Alakunle E, Moens U, Nchinda G, Okeke MI. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution. *Viruses.* 2020;12(11):1257.
 36. Centers for Disease Control and Prevention. Multistate outbreak of monkeypox— Illinois, Indiana, and Wisconsin, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52(23):537-540.
 37. Weaver JR, Isaacs SN. Monkeypox virus and insights into its immunomodulatory proteins. *Immunol Rev.* 2008;225(1):96-113.
 38. Von Magnus P, Andersen E, Petersen K, Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Path Microbiol Scand.* 1959;46(2):156-176.
 39. Bunge E, Hoet B, Chen L, Lienert F, Weidenthaler H, Baer L, et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010141.
 40. Petersen B, Kabamba J, McCollum A, Lushima R, Wemakoy E, Muyembe JJ, et al. Vaccinating against monkeypox in the Democratic Republic of the Congo. *Antiviral Res.* 2019;162(1):171-177.
 41. Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, Janssens C, Zuniga I, Van Herp M, et al. A nosocomial outbreak of human monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(4):ofx168.
 42. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, Ogoina D, McCollum A, Disu Y, et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: A clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):872-879.
 43. Vaughan A, Aarons E, Astbury J, Brooks T, Chand M, Flegg P, et al. Human-to-human transmission of monkeypox virus, United Kingdom, October 2018. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(4):782-785.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022

- [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/index.html>
45. World Health Organization. Monkeypox: Experts give virus variants new names. Geneva, Switzerland: WHO [Internet]; 2022 [actualizado 12 de agosto de 2022; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/12-08-2022-monkeypox--experts-give-virus-variants-new-names>
 46. Hutin Y, Williams R, Malfait P, Pebody R, Loparev V, Ropp S, et al. Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):434-438.
 47. Adler H, Gould S, Hine P, Snell L, Wong W, Houlihan C, et al. Clinical features and management of human monkeypox: A retrospective observational study in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2022;24(1):S1473-3099(22)00228-6.
 48. Hutson CL, Gallardo-Romero N, Carroll D, Clemmons C, Salzer J, Nagy T, et al. Transmissibility of the monkeypoxvirus clades via respiratory transmission: Investigation using the prairie dog- monkeypox virus challenge system. *PLoS One*. 2013;8(2):e55488.
 49. McCollum A, Damon I. Human monkeypox. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):260-267.
 50. Huhn G, Bauer A, Yorita K, Graham M, Sejvar J, Likos A, et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1742-1751.
 51. Hofer U. Case series of monkeypox infections. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(8):445.
 52. Grosenbach D, Honeychurch K, Rose E, Chinsangaram J, Frimm A, Maiti B, et al. Oral tecovirimat for the treatment of smallpox. *N Engl J Med*. 2018;379(1):44-53.
 53. Lindholm D, Fisher R, Montgomery J, Davidson W, Yu P, Yu Y, et al. Preemptive tecovirimat use in an active-duty service member who presented with acute myeloid leukemia after smallpox vaccination. *Clin Infect Dis*. 2019;27(69):2205-2207.
 54. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for the treatment of monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2003 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/118351>
 55. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of outbreak of monkeypox infections. Atlanta, 2003. Centers for Disease Control and Prevention [internet]. [consultado Junio 2022]; Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/25058>
 56. Food and Drug Administration. Smallpox Preparedness and Response Updates from FDA. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/smallpox-preparedness-and-response-updates-fda#therapeutics>
 57. European Medicines Agency. Tecovirimat SIGA. Amsterdam, Netherlands: EMA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
 58. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment Information for Healthcare Professionals. Interim Clinical Guidance for the Treatment of Monkeypox. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/treatment.html#Tecovirimat>
 59. Chimerix. TEMBEXA®(brincidofovir). Product information. Durham (NC): Chimerix [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.chimerix.com/products/tembexa/>
 60. Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat smallpox. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-smallpox>
 61. Mazurkov OY, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, et al. New effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol*. 2016;97(5):1229-1239.
 62. Mazurkov OY, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Estimation of absolute bioavailability of the chemical substance of the anti-smallpox preparation NIOCH-14 in Mice. *Bull Exp Biol Med*. 2020;170(2):207-210.
 63. Jacobs B, Langland J, Kibler K, Denzler K, White S, Holechek S, et al. Vaccinia virus vaccines: past, present and future. *Antiviral Res*. 2009;84(1):1-13.
 64. Kenner J, Cameron F, Empig C, Jobes D, Gurwith M. LC16m8: An attenuated smallpox vaccine. *Vaccine*. 2006;24(47-48):7009-7022.
 65. Food and Drug Administration. JYNNEOS. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/jynneos>
 66. Food and Drug Administration. Summary Basis for Regulatory Action Template. Silver Spring (MD): FDA [Internet]; 2022 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/131802/download>
 67. Grupo de trabajo Patología Importada/Infecciones Tropicales, Sociedad Española Infectología Pediátrica. Viruela del mono (Monkeypox). Madrid, España: SEIP [Internet]; 2022 [actualizado 02 de junio de 2022];

- consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2022/06/Documento-SEIP-Viruela-mono-v.1.0.-docx.pdf>.
68. Immunization Healthcare Division. Smallpox Vaccination Program (SVP) Questions and Answers. Falls Church (VA): IHD [Internet]; 2019 [actualizado 11 de julio de 2019; consultado 22 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.health.mil/Reference-Center/Publications/2018/04/05/Smallpox-Vaccination-Program-Questions-and-Answers&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=ve>
 69. Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers about smallpox vaccination while pregnant or breastfeeding. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2009 [consultado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <http://emergency.cdc.gov/agent/smallpox/faq/pregnancy.asp#downloadpage>
 70. Ryan M, Seward J. Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry Team. Pregnancy, birth, and infant health outcomes from the National Smallpox Vaccine in Pregnancy Registry, 2003-2006. *Clin Infect Dis*. 2008;46(Suppl 3):S221-S226.
 71. Badell M, Meaney-Delman D, Tuuli M, Rasmussen S, Petersen B, Sheffield J, et al. Risks Associated with Smallpox Vaccination in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1439-1451.
 72. Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim CDC guidance for use of smallpox vaccine, cidofovir, and vaccinia immune globulin (VIG) for prevention and treatment in the setting of an outbreak of monkeypox infections. June 25, 2003. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2003 [consultado 30 de junio de 2022]; Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.html>
 73. Cono J, Casey C, Bell D. Centers for Disease Control and Prevention. Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1-28.
 74. Wharton M, Strikas R, Harpaz R, Rotz L, Schwartz B, Casey C, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-7):1-16.
 75. Jamieson D, Cono J, Richards C, Treadwell T. The role of the obstetrician-gynecologist in emerging infectious diseases: Monkeypox and pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):754-756.
 76. Moss B. Poxvirus cell entry: How many proteins does it take? *Viruses*. 2012;4(5):688-707.
 77. Delorme-Axford E, Donker R, Mouillet JF, Chu T, Bayer A, Ouyang Y, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(29):12048-12053.
 78. Nørskov-Lauritsen N, Zachar V, Petersen P, Hager H, Aboagye-Mathiesen G, Ebbesen P. *In vitro* infection of human placental trophoblast by wild-type vaccinia virus and recombinant virus expressing HIV envelope glycoprotein. *Res Virol*. 1992;143(5):321-328.
 79. Jezek Z, Fenner F. Human monkeypox. *Monogr Virol*. Volume 17. Basel, Switzerland: Karger Publishers; 1988.p.1-140.
 80. Mbala P, Huggins J, Riu-Rovira T, Ahuka S, Mulembakani P, Rimoin A, et al. Maternal and Fetal Outcomes Among Pregnant Women with Human Monkeypox Infection in the Democratic Republic of Congo. *J Infect Dis*. 2017;216(7):824-828.
 81. Kisalu N, Mokili J. Toward Understanding the Outcomes of Monkeypox Infection in Human Pregnancy. *J Infect Dis*. 2017;216(7):795-797.
 82. Vouga M, Nielsen-Saines K, Dashraath P, Bauda D. The monkeypox outbreak: Risks to children and pregnant women. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022. Published online August 1, 2022 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00223-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00223-1)
 83. Napolitano P, Ryan MA, Grabenstein J. Pregnancy discovered after smallpox vaccination: Is vaccinia immune globulin appropriate? *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(6):1863-1867.
 84. Wittek R. Vaccinia immune globulin: current policies, preparedness, and product safety and efficacy. *Int J Infect Dis*. 2006;10(3):193-201.

Extreme obesity and leptin receptor deficiency. A case report

Obesidad extrema y deficiencia del receptor de leptina.

A propósito de un caso

Ana I. Reyes-Toribio

SUMMARY

*Leptin is vital for maintaining energy homeostasis, by controlling food intake and regulating energy expenditure (fatty acids). It also participates in glycemic homeostasis, thyroid activity, and reproductive and immune functions. Leptin resistance is a phenomenon that appears gradually and does not simultaneously affect all organs and tissues equally. In models of obesity induced by a high-fat diet, leptin resistance initially manifests in the hypothalamus. This type of central resistance can justify an alteration in eating patterns (hyperphagia) and a decrease in sympathetic tone, which can contribute to the increase in fat deposits in adipose tissue. This phenomenon is known as “leptin resistance”, it is believed that the cause is the saturation of leptin transporters at the level of the blood-brain barrier. Additionally, there are two fundamental genetic diseases related to leptin: 1) Congenital absence of leptin and 2) Leptin receptor deficiency. **Objective:** To make visible in the scientific community a clinical case of genetic*

*deficiencies of the leptin receptor as a cause of extreme obesity. **Conclusion:** Obesity is a disease or condition of multifactorial origin, including genetics. Within the same classification, these can be due to different etiologies, as is the case of non-syndromic monogenic obesity, which makes its diagnosis more complex. The clinical case under study corresponds to monogenic non-syndromic obesity due to leptin or leptin receptor deficiency because it has blood leptin levels within the reference range, hyperphagia, early-onset extreme obesity, and absence of congenital malformations or developmental delay. This allows us to differentiate it from those caused by proopiomelanocortin (POMC) deficiency, prohormone convertase 1 deficiency, and MC4R deficiency.*

Keywords: *Leptin, resistance, non-syndromic monogenic obesity due to leptin receptor deficiency.*

RESUMEN

La leptina es vital para mantener la homeostasis energética, mediante el control de la ingesta alimentaria y la regulación del gasto energético (ácidos grasos). Participa, además, en la homeostasis de la glucemia, la actividad tiroidea y funciones reproductivas e inmunitarias. La resistencia a la leptina es un fenómeno que aparece en forma gradual y no afecta de forma simultánea a todos los órganos y tejidos por igual. En modelos de obesidad inducida por una dieta rica en grasas, la resistencia a la leptina se manifiesta inicialmente en el hipotálamo. Este tipo de resistencia central puede justificar una alteración en los patrones de ingesta (hiperfagia) y una disminución del tono simpático, que pueden

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.14>

ORCID: 0000-0002-8115-9771

Prof. Autonomous University of Santo Domingo (UASD).
Coordinator of the Master's Degree in Nutrition. Professor
of Biochemistry
E-mail: sorayareto@yahoo.es

Recibido: 1 de agosto 2022

Aceptado: 7 de septiembre 2022

contribuir al aumento de los depósitos de grasa en tejido adiposo. Este fenómeno se conoce con el nombre de “resistencia a la leptina”, se cree que la causa está en la saturación de los transportadores de leptina a nivel de la barrera hematoencefálica. Adicional, existen dos enfermedades genéticas fundamentales relacionadas con la leptina: 1) Ausencia congénita de leptina y 2) Deficiencia del receptor de leptina.

Objetivo: *Visibilizar en la comunidad científica un caso clínico de deficiencias genéticas del receptor de leptina como causa de obesidad extrema. Conclusión:* *La obesidad es una enfermedad o condición de origen multifactorial, incluido el genético. Dentro de una misma clasificación, estas pueden deberse a diferentes etiologías, como es el caso de la obesidad monogénica no sindrómica, lo que hace más complejo su diagnóstico. El caso clínico en estudio corresponde a obesidad monogénica no sindrómica por leptina o déficit del receptor de leptina porque tiene niveles de leptina en sangre dentro del rango de referencia, hiperfagia, obesidad extrema de inicio temprano y ausencia de malformaciones congénitas o retraso en el desarrollo. Esto nos permite diferenciarla de las causadas por el déficit de proopiomelanocortina (POMC), el déficit de prohormona convertasa 1 y el déficit de MC4R.*

Palabras clave: *Leptina, resistencia, obesidad monogénica no sindrómica por déficit del receptor de leptina.*

INTRODUCTION

Since the discovery of leptin in 1941 (1), the involvement of this hormone in the etiopathogenesis of obesity has been extensively investigated. Leptin (Lep) is a 167 amino acid peptide hormone transcribed by the *ob* gene (2). This hormone is primarily secreted by white adipose tissue, but small amounts are also found in brown fat (3). The main stimulus for leptin secretion is the increase in adipocyte size observed after a dietary intake, which is attributable to the synthesis and storage of triglycerides in the cell cytoplasm. Conversely, after a few hours without food, leptin concentration decreases, which induces hunger, and the person seeks food, again causing adipocyte enlargement and hormone secretion (4). This completes a cycle mediated by a negative feedback mechanism. Serum leptin levels are directly related to body fat mass. That is, the higher the body fat mass or adiposity, the higher the blood leptin concentration.

Lep produces its effects by binding to the leptin receptor (LepR), whose activation induces intracellular signaling. The receptors are mainly present in the arcuate nucleus of the hypothalamus, although they are also expressed, to a lesser extent, in the brain stem and other tissues. The basic function of leptin is to maintain energy homeostasis by controlling food intake and regulating energy expenditure (fatty acids) (5,6). It is also involved in blood glucose homeostasis, thyroid activity, and reproductive and immune functions (7-9).

After crossing the blood-brain barrier, leptin binds to its receptor in the arcuate nucleus of the hypothalamus. This causes several physiological effects: it inhibits neurons from producing neuropeptide Y (NPY) and AgRP (agouti-related protein), both orexigenic (hunger-enhancing) hormones. At the same time, it activates Proopiomelanocortin (POMC) in the arcuate nucleus of the hypothalamus. POMC is a hormone precursor that leads to alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH). This hormone activates the MC4R receptor, producing a satiety signal (9), i.e. a decrease in hunger via both pathways.

In the hypothalamus, leptin increases sympathetic tone and, consequently, lipolysis in white adipose tissue and β -oxidation in oxidative tissues (5). Additionally, leptin improves hyperglycemia, hyperinsulinemia, and insulin sensitivity in type 2 diabetes (8,9). It also improves type 1 diabetes. The mechanism of the latter appears to be glucagon normalization.

It also influences the activity of the immune system, both innate and acquired (adaptive), as it is a proinflammatory cytokine, capable of recruiting other elements involved in the immune response. Almost all cells of the immune system have receptors for leptin and can be activated by it. When it binds to mononuclear and lymphoid cell receptors it stimulates the production of other proinflammatory cytokines (10). Hence, malnourished people, with a significant decrease in body fat mass and decreased circulating leptin levels, may have an increased incidence of infectious diseases (11).

Leptin resistance is a gradual onset phenomenon and does not affect all organs and tissues simultaneously (12). In models of high-

fat diet-induced obesity, leptin resistance initially manifests in the hypothalamus (13). This type of central resistance may account for altered intake patterns (hyperphagia) and decreased sympathetic tone, which may contribute to increased fat deposition in adipose tissue. This phenomenon is known as “leptin resistance” (14). It is thought to be caused by saturation of leptin transporters at the blood-brain barrier. There are two fundamental genetic diseases related to leptin: 1) Congenital leptin deficiency and 2) Leptin receptor deficiency.

The author aims to make visible in the scientific community utilizing a clinical case the extreme obesity related to genetic deficiencies of the leptin receptor.

Clinical Case

This is a female patient from the Dominican Republic who at the time of clinical evaluation was 4 years old. Her weight was 42.7 kg and height 108 cm, for a BMI = 27.1 kg/m², percentile > 99 (+3 SD). The mother denies any blood relationship with her husband, although both grew up in adjacent rural communities. In both families, there is no history of children with hyperphagia and extreme early onset obesity. The pregnancy lasted 40 weeks and was uneventful. Delivery was by cesarean section. The baby girl was born apparently healthy and weighed 2 800 grams. The mother states that, except for obesity, the child has been healthy and psychologically well adjusted. She denies having suffered from frequent infections.

The mother reported that a few days after birth she noticed hyperphagic behavior in the infant. She would wake up at all hours without being able to get enough after each feeding. The cries were only temporarily calmed with extra bottles of formula.

At 3 months she had an unexpected weight gain. At 1.1 years she weighed 20.4 kg (percentile >97 for age), her height was 87 cm (percentile >97 for age), and her BMI percentile >99. At 1.4 years of age, being able to wander, she was focused on foraging at all times, with a pronounced satisfaction or tasting for food. By

preschool age (approximately 2 years old), he was locating food sources, even at night, so the refrigerator had to be padlocked.

The child does not discriminate about the type of food. She lies frequently, denying having eaten at home so that neighbors and close family members provide her with food at all times. This behavior has forced the mother to restrict the child's caloric intake. She has at home the minimum food necessary to cover the family's needs. She does not practice any sport regularly.

The patient underwent biochemical blood tests: total cholesterol: 161 mg/dL; HDL cholesterol: 32 mg/dL; LDL cholesterol: 106 mg/dL and triglycerides: 116 mg/dL. Results of blood count, urine test, fasting glucose, thyroid profile, and liver profile were normal. Blood leptin levels: 13.7 ng/mL (nl: 0.6-16.8 ng/mL).

A sample of the patient's blood was sent to the U.S. National Institutes of Health (NIH) for molecular genetic studies.

A *next-generation* test was performed, consisting of the sequencing of 52 obesity-related genes. The results show that the patient is homozygous for mutations in both copies of the leptin receptor gene (*LepR*), with the variant designated c. 93G>A; a variant causing extreme early onset obesity when it appears homozygous, causing premature transmembrane termination of the leptin receptor protein. These findings were corroborated by Sanger sequencing. Blood samples from both parents were also examined. As expected, the results indicate that they are heterozygous for the aforementioned variant.

DISCUSSION

We suspected from the beginning that this child had monogenic non-syndromic obesity because of the clinical features. These are very rare diseases.

Its most important features are: 1) Hyperphagia; 2) Extreme early onset obesity; 3) Exaggerated foraging behavior; 4) Pituitary hormone disturbances in 34 % of cases; 5) Absence of congenital malformations or developmental delay.

Most of these diseases are caused by mutations (alterations) in genes associated with the functioning of the leptin-melanocortin axis, which plays an important role in food intake and energy expenditure, controlled by the hypothalamus (15). Most are transmitted following an autosomal recessive inheritance pattern. To date, mutations in 9 different genes of the leptin-melanocortin system have been described.

Monogenic obesities are caused by mutations in a single gene. The most studied are those caused by mutations in the leptin (Lep), leptin receptor (LepR), melanocortin-4 receptor (MC4R), proopiomelanocortin (POMC), and prohormone convertase 1 (PCSK1) genes.

Leptin deficiency

Leptin deficiency is a rare autosomal recessive disease mostly seen in consanguineous families (16). Biochemically it is characterized by undetectable levels of leptin in the blood.

Children affected by mutations in the leptin gene show intense hyperphagia and early onset obesity. They have intense food-seeking behavior. Some patients have endocrinological disturbances, with delayed puberty due to deficiencies of FSH and LH hormones. Some patients also have hypothalamic hypothyroidism and growth hormone deficiency. Children with leptin deficiency may have alterations in the number and function of CD4 lymphocytes, with high mortality rates due to infectious diseases.

Since our patient's blood levels of leptin are within normal levels, we can rule out leptin deficiency as the cause of her phenotype.

Note that leptin levels are near the upper limit of normal. This is because adipocytes are responsible for its secretion, and its levels in the blood are in direct proportion to the body's fat mass. In other words, the greater the degree of obesity, the higher the blood levels of leptin.

Treatment with metreleptin (a synthetic leptin analog) significantly improves all manifestations of leptin deficiency, including hyperphagia, adiposity, endocrine disorders, and immune deficiency (16).

Proopiomelanocortin Deficiency (POMC)

Obesity due to homozygous mutations of the POMC gene is extremely rare, with a prevalence of <1:1 000 000. It presents in the neonatal period with hypoglycemia, seizures, and cholestasis secondary to adrenal insufficiency (ACTH and cortisol deficiency). Mild hypothyroidism, pale skin, and reddish hair may also be present (16-18).

POMC deficiency was ruled out in our patient because of a history of apparently healthy neonatal period, and absence of adrenal insufficiency and red hair.

Prohormone convertase 1 deficiency

The **PCK1** gene encodes prohormone convertase 1, an enzyme that plays an important role in the function of several neuropeptides and prohormones. Patients with homozygous mutations of this gene present with a variable syndrome consisting of, in addition to obesity, malabsorption syndrome with diarrhea, hypogonadotropic hypogonadism, hypoglycemia, hypothyroidism, and adrenal insufficiency. Only 24 cases of this disease have been reported (19).

Homozygous mutations in the **PCK1** gene result in a deficiency of the enzyme prohormone convertase, which plays an important role in the function of several neuropeptides and prohormones.

MC4R deficiency

Leptin activates POMC in the arcuate nucleus of the hypothalamus. POMC is a hormone precursor, which is derived from alpha-melanocyte stimulating hormone (α -MSH), which stimulates the MC4R receptor, producing a satiety signal, decreased energy expenditure, and weight loss (9).

POMC \rightarrow α -MSH \rightarrow MC4R \rightarrow Satiety

When this signaling is altered, hyperphagia and early onset obesity occur (19), being the most frequent cause of early onset genetic obesity (20). The prevalence of the mutant (heterozygous) gene

is 6 % of cases of children with extreme obesity. To our knowledge, there are no studies on the exact prevalence of the homozygous disease.

MC4R deficiency can be transmitted in an autosomal dominant (AD) or autosomal recessive (AR) manner, depending on the type of mutation (MC4R gene, website, 2021) (21). To be transmitted in AD form, it is sufficient that there is only one copy of the mutant or altered gene (heterozygous) to produce the phenotype (obesity, in this case). To be transmitted in AR form, both copies of the gene (homozygous) must be mutant.

MC4R deficiency is characterized by extreme obesity, with increased lean and fat mass and bone mineral density, increased linear growth, hyperphagia, and severe hyperinsulinemia (22,17).

The phenotype of MC4R-deficient homozygous children is usually less pronounced than that of Lep and LepR-deficient homozygous patients (23).

This disease represents the most common form of monogenic obesity, with a frequency of the mutant gene in the general population of approximately 1:3 000. Homozygotes are significantly more obese than heterozygotes.

Leptin receptor deficiency

Leptin receptor deficiency (LepR) is a very rare disease. The literature reports its prevalence to be <1:1 000 000. However, it is believed to be underdiagnosed, due to a lack of access to diagnostic tests. Kleinendorst et al. (20) estimate its prevalence at 1.34:1 000 000.000. According to these authors, 88 cases have been described worldwide, the vast majority in wealthy countries.

Among the manifestations of LepR deficiency, in addition to insatiable hunger and early-onset obesity, there may be hypogonadotropic hypogonadism, hypothyroidism, and/or growth hormone deficiency. Frequent infections and hyperinsulinemia may also be present.

Nunziata et al. (24) indicate that there are 5 functionally relevant elements: 1) Highly suspicious BMI: at age 2 years >25, at age 5 years >30, and age 10 years >40; 2) Hypogonadotropic

hypogonadism; 3) Parents by blood; 4) Highly suspect variants (large deletions, frameshift mutation, mutation near a functionally relevant region); 5) Conclusive functional analysis, e.g., *in vitro* analysis or Sanger sequencing and PCR to detect deletions.

The authors also state that the greater the number of criteria present, the greater the diagnostic probabilities.

Some patients may present with central hypothyroidism, with decreased TSH and thyroid hormones. Hypogonadotropic hypogonadism may also be present. Some patients have decreased CD4/CD8 T-cell counts, predisposing them to frequent or recurrent infections. Insulin resistance and type 2 diabetes may be present and are related to the degree of obesity.

Differences between monogenic non-syndromic obesity and monogenic syndromic obesity

Non-syndromic monogenic obesity is primarily caused by mutations in genes controlling the leptin-melanocortin pathway (18).

Syndromic monogenic obesity is a complex phenotype in which obesity is one of several clinical features. It is commonly associated with mental retardation, dysmorphic features, and congenital malformations (16).

Treatment

Lifestyle changes with increased physical exercise and restriction of caloric intake have not produced significant weight loss, and the results of bariatric surgery have been conflicting (24).

Currently, the most promising treatment is setmelanotide, recently approved by both the FDA and the European Medicines Commission for the treatment of POMC, PCSK1, and LepR deficiency. Setmelanotide is an MC4R agonist. It is administered as daily subcutaneous injections.

CONCLUSION

Obesity is a disease or condition of multifactorial origin, including genetic, which in turn allows it

to be classified into monogenic non-syndromic, monogenic syndromic, and polygenic obesity.

Within the same classification, these can be due to different etiologies, as in the case of non-syndromic monogenic obesity, thus making their diagnosis more complex.

In the case of our patient, we think of non-syndromic monogenic obesity due to leptin or leptin receptor deficiency because she has leptin blood levels within the reference range, hyperphagia, extreme obesity of early onset, and absence of congenital malformations or developmental delay. This allows us to differentiate it from those caused by proopiomelanocortin (POMC) deficiency, prohormone convertase 1 deficiency, and MC4R deficiency.

REFERENCES

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-432.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432.
- Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet*. 1998;351(9104):737-742.
- Fouilloux C, Contreras F, Lares M, Magaldi L, Velasco M, La Mayda C, et al. Hemodynamic variables versus endothelial hormones in hypertensive and type 2 diabetics with endothelial dysfunction. *Am J Ther*. 2010;17(3):306-319.
- Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Müller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002; 415:339-343.
- Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab*. 2006;4:291-302.
- Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022; PMID: 30725723.
- Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of the insulin-glucose axis. *Front Neurosci*. 2013;7:51.
- Morton GJ, Schwartz MW. Leptin and the CNS Control of Glucose Metabolism. *Physiol Review*. 2011;91(2):389-411.
- Sanchez JC. Physiological profile of leptin. *Medical Colombia*. 2005;36(1):50-59.
- Maurya R, Bhattacharya P, Dey R, Nakhasi HL. Roles of leptin in infectious diseases. *Frontiers Immunol*. 2018;9:2741.
- Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso M. Fructose-induced leptin resistance: A fast road to hepatic steatosis? *Clin Invest Arterioscl*. 2008;20(6):247-248.
- Münzberg H, Flier JS, Björbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology*. 2004;145:4880-4889.
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019;(11):2704.
- Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obes Facts*. 2016;9(3):158-173.
- Lunsky I, Meyre D. Decoding Mendelian Obesity. *Science Direct. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2019;4:21-28.
- Ulloa ME, Armeno ML, Mazza CS. Obesidad Monogénica. *Medicina Infantil*. 2017;24(3):294-302.
- Paolacci S, Pompucci G, Paolini B, Del Ciandolo I, Donato Miggiano GA, Aquilanti B, et al. Mendelian non-syndromic obesity. *Acta Biomed*. 2019;90(10-S):87-89.
- Graves LE, Khouri JM, Kristidis P, Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Pediatr Child Health*. 2021;57(4):484-490.
- Kleinendorst L, Haelst MM, LT van den Akker E. Young girl with severe early-onset obesity and hyperphagia. *BMJ Case Rep*. 2017. doi: 10.1136/bcr-2017-221067.
- Raskiliene A, Smalinskiene A, Kriaucioniene V, Lesauskaite V, Petkeviciene J. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):949.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-1095.
- Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabbir F, Ayesha H, Philippe J, et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30 % of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring)* 2017;23(8):1687-95. Erratum in: *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(4):807.
- Nunziata A, Funcke JB, Borck G, von Schnurbein J, Brandt S, Lennerz B, et al. Functional and Phenotypic Characteristics of Human Leptin Receptor Mutations. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):27-41.

COVID-19 y auge de las consultas médicas virtuales en Venezuela: aspectos bioéticos

COVID-19 and the rise of virtual medical consultations in Venezuela: Bioethical aspects

José Ramón Urdaneta¹, Nasser Baabel Zambrano²

RESUMEN

La llegada de la pandemia causada por la COVID-19, causante de casi seis millones de muertes alrededor del mundo, tomó por sorpresa a prácticamente la totalidad de los sistemas de salud de países tanto desarrollados como los sub-desarrollados, incluyendo Venezuela. Las consultas médicas virtuales, una forma de practicar la telemedicina, toma gran repercusión con la llegada de este nuevo coronavirus puesto que se ha convertido en un aliado para garantizar la atención sanitaria, disminuir el colapso de los hospitales, optimizar el uso de equipo de protección personal y disminuir el riesgo de infección tanto del personal sanitario como de los propios pacientes. Sin embargo, en países como Venezuela donde no se cuenta con un marco biojurídico que regule su práctica, podría ocasionar una serie de repercusiones y dilemas bioéticos.

Palabras clave: Consultas médicas virtuales, bioética, telemedicina.

SUMMARY

The arrival of the pandemic caused by COVID-19, causing almost six million deaths around the world, took practically all the health systems of both developed and underdeveloped countries by surprise, including Venezuela. Virtual medical consultations, a way of practicing telemedicine, have a great impact with the arrival of this new coronavirus since it has become an ally to guarantee health care, reduce the collapse of hospitals, optimize the use of protective equipment personnel, and reduce the risk of infection for both healthcare personnel and patients themselves. However, in countries like Venezuela where there is no biolegal framework that regulates its practice, it could cause a series of repercussions and bioethical dilemmas.

Keywords: Virtual medical consultations, bioethics, telemedicine.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.11>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-1522>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8395-988X>²

¹Dr. en Ciencias Médicas. Profesor del Instituto de Anatomía, Histología y Patología. Universidad Austral de Chile. E-mail: jose.urdaneta@uach.cl

Recibido: 14 de marzo 2022

Aceptado: 1 de septiembre 2022

²Dr. en Ciencias Médicas. Profesor 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 E-mail: nasserbaabel@gmail.com

Autor de correspondencia: José Urdaneta
E-mail: jose.urdaneta@uach.cl

Edificio Anatomía Humana. Instituto de Anatomía Histología y Patología. Universidad Austral de Chile. Campus Isla Teja. Valdivia. Región de Los Ríos.

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se describieron los primeros casos de neumonía causada por una nueva cepa de coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), en Wuhan, provincia de Hubei, en la República Popular de China, causando una alta morbilidad y mortalidad; siendo la enfermedad declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1). El informe de la situación global de la OMS para el 31 de agosto de 2022 indicaba que en todo el mundo se han reportado 599 825 400 casos confirmados de COVID-19, 6 469 458 muertes y se han administrado 12 449 443 718 dosis de las vacunas disponibles (2).

En Venezuela el primer caso confirmado de COVID-19 se reporta el 13 de marzo de 2020 y la primera muerte el 26 de marzo de 2020 (3). Según cifras oficiales del Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela, para el momento de redacción de este ensayo, indicaba un total de 542 397 casos positivos, 5 344 821 recuperados y 5 796 fallecidos (4); sin embargo, es importante hacer énfasis en la profunda y compleja crisis humanitaria que atraviesa esta nación, señalada por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en el año 2016 y ratificada en el año 2019, en la que se evidencia una importante y preocupante falta de información epidemiológica oficial, lo cual hace complicado el análisis de la situación de salud (5).

La pandemia de la COVID-19 constituye un reto sin precedentes, en Venezuela, lo que ha motivado al gobierno nacional a declarar estado de alarma nacional; se suspenden las actividades asistenciales en los hospitales y ambulatorios que involucran consultas externas y cirugías electivas, concentrándose los esfuerzos en la atención de la pandemia por parte del personal de ciencias de la salud (6).

Previo a la pandemia, la implementación de la tecnologización de la medicina se había centrado en aspectos diagnósticos o terapéuticos o de gestión de la información, quizás porque en el fondo se sigue más centrados en la enfermedad que en el enfermo (7). Con la llegada de la

COVID-19, la telemedicina ha adquirido un papel protagonista tanto en la asistencia relacionada con la propia situación de pandemia, como en relación con el seguimiento y teleasistencia sanitaria en otras muchas patologías, puesto que el contexto actual de pandemia global y el confinamiento obligatorio que está sufriendo la ciudadanía mundial, hace necesaria la urgente implantación de las nuevas tecnologías en la forma de interactuar, mecanismos de comunicación electrónica que faciliten la comunicación entre las partes, mientras se respeta el distanciamiento social (8).

Aunque el extraordinario progreso científico y tecnológico ha permitido aliviar el sufrimiento resultante de la enfermedad, mejorando e incrementando también la calidad y las expectativas de vida del hombre moderno; buena parte de estos logros son consecuencia directa de la expansión y globalización de la información, que hoy hacen posibles sofisticadas computadoras y su extraordinaria red de interconexión rápida, Internet, que al salvar tiempo y distancias, permiten disponer de información inmediata y actualizada. Sin embargo, este progreso también ha provocado cambios en la atención del paciente, haciéndola impersonal y fragmentada, con pérdida del liderazgo del médico de cabecera o médico clínico y el deterioro significativo de la relación médico-paciente (9).

La consulta médica es un proceso complejo y multidimensional, centrado en la relación médico-paciente, pero además es pieza clave para brindar el apoyo en cuanto a las necesidades de salud-enfermedad, sufrimiento e incertidumbre que tiene un sujeto cuando se ve afectada su integridad física, humana y emocional; así la consulta en el ámbito profesional médico, significa una deliberación técnica y humana que hace referencia a la autoridad en la consulta y al juicio experto de quien o quienes emiten juicios comunes. Las consultas pueden darse en ambientes rurales o urbanos, en instituciones especializadas de consulta externa u hospitalaria o en el domicilio de los enfermos, y en años recientes se ha recurrido a medios digitales y de comunicación (telefónicas y telemedicina) (10).

La telemedicina se refiere al empleo de las tecnologías de información y comunicaciones para brindar asistencia médica a quien lo requiera

en sitios distantes; básicamente consiste en la transferencia de información médica a través de redes de comunicación (11). La OMS (12) ha definido la telemedicina como “aportar servicios de salud, donde la distancia es un factor crítico, por cualquier profesional de la salud, usando las nuevas tecnologías de la comunicación para el intercambio válido de información en el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de enfermedades o lesiones; en la investigación y evaluación, además de en la educación continuada de los proveedores de salud, todo con el interés de mejorar la salud de los individuos y sus comunidades”; por su parte, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (13) ha planteado que la telesalud, incluyendo la telemedicina, involucra la entrega de servicios de salud usando las TICs, específicamente cuando la distancia es un obstáculo para los servicios de la salud.

Existe una gran diversidad de prácticas de telemedicina, siendo en la actualidad las más desarrolladas: Telediagnóstico en teleradiología y telepatología; Teledermatología; Telesroke para asistencia del ICTUS; Telepsiquiatría y telepsicoterapias; Demanda espontánea del usuario; Atención video asistida con o sin aparatos de examen físico; Consultas virtuales (telefónicas o videoconferencias); Monitorización de pacientes; y Teletutorías. Estas prácticas pueden realizarse bien sea de manera asincrónica o sincrónica, donde se incluirían las consultas médicas virtuales, forma en la que la emisión y recepción de la información se produce en tiempo real entre quien demanda los servicios y quien los proporciona, de modo que la recomendación y/o diagnóstico no difiere en el tiempo (14).

De ambas maneras, la telemedicina tienen innumerables ventajas tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios; pudiendo así mejorar la accesibilidad, el tiempo de espera, la equidad geográfica, evitar desplazamientos, permisos laborales o, en tiempos excepcionales, puede mantener la continuidad asistencial evitando el riesgo de contagio; a su vez que ayuda a la gestión de la demanda, evitando visitas para cuadros de baja complejidad, mejorar la continuidad asistencial y el seguimiento en personas con patologías crónicas, o facilitar las interconsultas entre atención primaria y hospitalaria, sin entrar en todas las posibilidades que se abren en formación y docencia (7).

De acuerdo con Vergeles (15), las aplicaciones de la Telemedicina pueden ser clasificadas en cinco tipos fundamentales: a) Telediagnóstico, envío remoto de datos, señales e imágenes, con fines diagnósticos; b) Telemonitoreo, monitoreo remoto de parámetros vitales, para proporcionar servicios automáticos o semiautomáticos de vigilancia o alarma; c) Teleterapia, control de equipos a distancia (Ej: hemodializadores); d) Teledidáctica, aplicación de las redes telemáticas en la educación en salud; y e) Telefonía social, aplicación de los modernos recursos de telefonía convencional a la asistencia dinámica, telecomunicación para personas limitadas como sordos, ciegos y mudos, apoyo a la medicina preventiva y telesocorro.

Los profesionales sanitarios han evolucionado en el ámbito tecnológico, ya que hoy en día pueden utilizarse softwares específicos que les permiten realizar dicha labor, permitiéndoles gestionar desde la historia clínica del paciente, las recetas, facturación y hasta en este caso, las videoconsultas con los pacientes. Pareras (16) propone distinguir tres niveles de consulta de casos clínicos a través de internet (webs sanitarias): a) Nivel inicial de consulta de cuestiones relativas a la salud, que no implican diagnóstico ni tratamiento e informan al paciente para mantenerse más sano, lo cual sería absolutamente ético; b) Segunda opinión a través de internet, donde en la medida en que haya un médico responsable presente físicamente con el paciente, la relación de este último con el facultativo no sufre alteración; y c) Consulta directa del paciente a través de internet, práctica considerada éticamente inaceptable debido a la falta de fiabilidad, confidencialidad y seguridad de las informaciones, así como de la ausencia de garantías respecto de la identidad y cualificación del médico.

Las videoconferencias en tiempo real, utilizando herramientas como skype se utilizan más con finalidad de acercamiento social; estas videoconsultas realizadas por profesionales sanitarios especializados consiguen romper la barrera virtual de utilizar una consulta por medio de un sistema de inteligencia artificial (Médico virtual), puesto que el trato personal y específico, hace que el profesional pueda obtener más información sintomática en comparación con un médico virtual automatizado con unas respuestas estándar (11).

Tanto la crisis causada por el coronavirus como otras razones relacionadas con la movilidad, grave problema que enfrentan Venezuela donde se vive una grave crisis energética que ha colapsado más aun los medios de transportes tanto públicos como privados, provocando que cada vez sean más los pacientes que soliciten a los médicos video-consultas. La telemedicina viene a ser una ampliación en la cultura de prevención que debe permanecer durante todo el periodo de la pandemia, pues debe protegerse a las personas potencialmente usuarias de los servicios de salud para que no se infecten por el SARS-CoV-2; la mejor forma es evitarles el riesgo de exposición al virus en un ambiente hospitalario: si no se desplazan, se mantiene el distanciamiento físico, de ese modo se previene y, con el apoyo en la telemedicina, se brinda el servicio en casos en que así sea posible (14).

Indudablemente, en la actualidad los servicios de telemedicina han resultado adecuados para manejar los desafíos a los que se enfrentan los sistemas de salud en respuesta a brotes de enfermedades infecciosas, como el producido por SARS-CoV-2; se ha demostrado que no solo reducen la exposición humana entre profesionales sanitarios y pacientes, sino que reducen la propagación comunitaria y nosocomial, proporcionan tranquilidad y orientan a los pacientes facilitando el acceso universal a la atención sanitaria especialmente en aquellas áreas donde este resulta más difícil (17).

Se alienta a los pacientes con enfermedades leves a que llamen al servicio de urgencias, al consultorio de su médico, a las clínicas que atienden COVID-19 o a los centros de atención de urgencias si creen que tienen síntomas consistentes con COVID-19; con el propósito de facilitar el tamizaje, optimizar el uso de los equipos protección personal y reducir la exposición a otros pacientes. Muchos de estos pacientes recibirán el alta médica en el hogar, pero requieren una vigilancia estrecha de la progresión de los síntomas respiratorios de la enfermedad, para lo cual algunos hospitales pueden optar por utilizar la telemedicina para facilitar la coordinación de la atención después del alta hospitalaria, lo que incluye el uso de videoconferencias, dispositivos periféricos (como termómetros electrónicos, oxímetros, brazaletes de presión arterial e incluso herramientas de examen remoto); los planes de

tratamiento pueden ajustarse según la condición clínica del paciente dado que no existen pautas estrictas sobre qué pacientes deben ser dados de alta con vigilancia de telesalud para COVID-19, siendo tales decisiones individualizadas y dependen del sistema y del proveedor de servicios de salud (18).

Marco Biojurídico

Antes de establecer el basamento legal vigente en el país se procederá a revisar los antecedentes biojurídico vigente en otros países. En primer lugar, se tiene que en Estados Unidos de Norteamérica, la telesalud está regulada más a nivel de los estados, y varía de uno a otro, debiéndose obtener una licencia en el Estado; no se toma en cuenta dónde se encuentra el profesional de salud o el prestador del servicio, sino dónde se encuentra el paciente; por lo que desde 2017, se creó una comisión para una licencia médica compacta interestatal (*Interstate Medical Licensure Compact Commission*) que permite a los profesionales practicar telemedicina en distintos estados sin la necesidad de obtener una licencia en cada uno de ellos, estando a la fecha 29 estados suscritos (19).

Como respuesta a la pandemia por COVID-19, la administración del Presidente Donald Trump y el Departamento de Salud y Servicios Humanos aprobó el uso de servicios de telesalud y la flexibilización de varias reglas. Por ejemplo, los servicios de telesalud se estarán cobrando al mismo precio que los presenciales y se permitió el uso de herramientas como Facetime, Skype o WhatsApp para realizar teleconsultas, que normalmente no se consideran segura o privadas para ello, haciéndose una excepción a la Ley de Transferencia y Responsabilidad de Seguro Médico (HIPPA) (18).

Para los países integrantes de la Unión Europea (UE), el ejercicio de la telemedicina se rige por el “principio de país de origen”; es decir, la asistencia sanitaria se lleva a cabo en el estado miembro donde esté establecido el prestador del servicio *on line* y en consecuencia, el médico deberá cumplir con los requisitos legales del país desde donde se preste el servicio. En España, no existe una regulación específica respecto a la prestación de asistencia sanitaria a distancia, en consecuencia y

sin perjuicio del derecho comunitario que pudiera aplicar, a efectos de posibles responsabilidades aplicará lo dispuesto en las normas que regulan el ejercicio profesional de la medicina, esto es, los principios básicos de la relación médico-paciente y los derechos de autonomía, información y confidencialidad de los pacientes (20).

El artículo 4.7 de la Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, establece que el ejercicio de las profesiones sanitarias se llevará a cabo con plena autonomía técnica y científica, sin más limitaciones que las establecidas en la ley y por los demás principios y valores contenidos en el ordenamiento jurídico y deontológico; por tanto, el médico podrá optar por la telemedicina si lo considera técnica y científicamente adecuado, pero siempre con la debida sujeción a los principios y limitaciones contenidos en el ordenamiento deontológico. Y es que la práctica médica siempre debe ser con estricto cumplimiento y respeto hacia las normas deontológicas que regulan la profesión médica (21).

No obstante, es en el ordenamiento deontológico donde encontrábamos las limitaciones en cuanto al uso de la telemedicina en España, concretamente en el apartado tercero del artículo 26 del actual Código de Deontología Médica (22) que establece que “el ejercicio clínico de la medicina mediante consultas exclusivamente por carta, teléfono, radio, prensa o internet, es contrario a las normas deontológicas. La actuación correcta implica ineludiblemente el contacto personal y directo entre el médico y el paciente”. Sin embargo, ante el panorama actual de la pandemia, el 10 de junio de 2020 la Comisión Central de Deontología de la Organización Médica Colegial de España (20) emitió un informe en relación a la telemedicina en el acto médico en el que se reconocía que en el ámbito médico-sanitario, la COVID-19 ha obligado a replantear el ejercicio de la propia medicina, no solo en ámbitos clínico-asistenciales, sino también en la forma de comunicación entre los propios profesionales sanitarios y entre estos y los pacientes. De este informe, se puede extraer que:

1) La asistencia médica ofrecida mediante las nuevas tecnologías o sistemas de comunicación se concibe como un verdadero acto médico que completa la atención presencial del médico.

- 2) En determinadas circunstancias, como la actual pandemia de la COVID-19, la e-consulta puede sustituir y otras veces completar el acto médico presencial porque este no sea posible, aconsejable o porque la ponderación del beneficio/riesgo para el paciente así lo sugiera. En cualquier caso, en situación de normalidad, la opción de usar la e-consulta deberá ser consensuada con el paciente.
- 3) En cuanto a la introducción de los nuevos modelos de consulta en la gestión médica y telemedicina, se deberán desarrollar medidas necesarias para la instauración de sistemas médicos telemáticos que aseguren la privacidad de la comunicación.
- 4) El uso de medios telemáticos es conforme a la Deontología Médica siempre que haya voluntad y consentimiento del paciente, del que debe quedar constancia en la historia clínica.
- 5) Siempre ha de ser clara y fehaciente la identificación de quienes intervienen en la comunicación.
- 6) El médico debe tener conocimiento directo de la historia clínica del paciente o bien acceso a la misma en el momento de la atención médica. Se debe hacer constar por escrito en la historia clínica el medio de teleasistencia por el que se ha realizado la consulta, así como el tratamiento médico pautado y las recomendaciones dadas.

Dentro de Latinoamérica, Colombia es el país que más se ha dedicado a regular, teorizar y discutir sobre la telemedicina, siendo de todos los instrumentos jurídicos colombianos el más importante, la Resolución 2654 de 2019 que establece las actuales disposiciones de Telesalud y los parámetros para la práctica de Telemedicina (23); además de la Resolución Número 3100 del 25 de noviembre de 2019 (24). En términos generales, como profesional de la salud, se debe estar registrado en el Registro Único Nacional de Talento Humano en Salud (ReTHUS) y luego, para ejercer la telemedicina es necesario registrarse también como Prestador de Servicios de Salud en modalidad de Telemedicina, en el Registro Especial de Prestadores de Servicios de Salud (REPS).

Hay que destacar que no se requiere registrarse o habilitarse para ofrecer tele apoyo y/o teleorientación, en tanto que para la asistencia virtual siempre será requerido obtener y registrar en la historia clínica, el consentimiento del paciente en relación con el proceso de teleconsulta, sus ventajas y límites; cabe acotar que un prestador de servicios de salud extranjero pueda prestar servicios de Telemedicina en Colombia pero requiere que tenga en su territorio (o contrate) un prestador de servicios de salud inscrito y con servicios habilitados en la modalidad de telemedicina, que cumpla con lo establecido en la referida resolución.

Antes de la crisis global por la COVID-19, Brasil no contaba con ley sobre telesalud, apenas existía una Resolución de 2018 del Consejo Regional de Medicina que restringía la práctica de la Telemedicina, permitiendo solo realizar la consulta virtual habiéndose dado primero una consulta presencial y sólo podía ser realizada por los médicos residentes en Brasil inscritos en el Consejo Federal de Medicina, ente de regulación y fiscalización del ejercicio de la medicina en dicho país (25). Sin embargo, en abril de 2019 se firmó la Ley 16.989/2020, que permite el uso de la telemedicina durante la crisis causada por COVID-19; esta Ley tiene 2 vetos, uno que establece que al finalizar la crisis el sector será regulado por una nueva ley y otro que no permite que las recetas médicas sean validadas con solo una firma digitalizada, sino con una firma electrónica (con certificación digital) (26).

En el caso de la República de Panamá, aunque no cuenta con ley sobre telesalud, disponen de un Programa Nacional de Telemedicina y Telesalud de 2005, y un anteproyecto (2019-2020) con lineamientos para el desarrollo de la telesalud (27). En tanto que en la República de Uruguay, los médicos están regidos por su Código de Ética, en donde su artículo establece que: “El ejercicio clínico de la medicina requiere el vínculo directo con el paciente. La complementación de la asistencia médica a distancia a través de los medios de comunicación como telemedicina, seguirá los principios de este Código” (28).

Por su parte, en Perú el Ministerio de Salud aprobó en 2019 el Decreto Supremo N° 003-2019-SA, norma que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30421 (29), Ley Marco de

Telesalud que contempla principios generales que requieren desarrollarse. La norma dispone que la telemedicina debe ser implementada no sólo para consultas, sino también para orientación y monitoreo de pacientes, y que debe estar acompañada de receta e historia clínica electrónicas. Con esta ley será, además, requisito que todas las instituciones prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) públicas, privadas y mixtas mantengan un registro de todas las atenciones brindadas por el servicio de telemedicina, en los formatos ad hoc de telemedicina, detallando las atenciones brindadas; siendo el personal encargado de la telesalud quien asuma la responsabilidad de confidencialidad de la información de los pacientes y la protección de datos personales.

Venezuela al igual que otros países de la región como Argentina, Chile, Bolivia, Ecuador, Guatemala o República Dominicana, no cuenta con un marco legal que regule la actividad de la telemedicina en el territorio nacional, tanto desde el punto de vista jurídico como deontológico; tan solo se conocen que se estén discutiendo proyectos de leyes en la materia tal como ha venido sucediendo en varios de los países mencionados anteriormente. La ley del Ejercicio de la Medicina (30), reformulada en 2011, no contempla la telemedicina ni la virtualidad de la atención médico; de igual forma, el Código de Deontología Médica (31) tampoco hace referencia a la telemedicina, sólo alguno capítulo hace énfasis al uso de las computadoras en Medicina, pero orientado más hacia el resguardo y confidencialidad de los datos suministrados por los pacientes y el uso de medios informáticos para el almacenamiento de las historias médicas.

Sin embargo, en el país existió una Ley de Telesalud básica (32), propuesta en 2015, la cual se quedó sin implementación dado a que nunca se reglamentó e implementó. En ella se especificaba que las consultas por telesalud requieren autorización previa bajo consentimiento informado y por escrito del paciente; con excepción de aquellos casos en que sea imposible su obtención; señalando, además, que los profesionales de salud y tecnología son los responsables por la no violación de la privacidad, confidencialidad y anonimato de los pacientes, “ateniéndose a las sanciones civiles, penales, administrativas y disciplinarias a que haya lugar”.

Cuando no existe una ley de telemedicina, el marco regulatorio que debe aplicarse son los principios legales que rigen para el ejercicio de la medicina tradicional, desde las respectivas constituciones hasta los principios éticos contenidos en los Códigos Deontológicos de los Colegios Médicos. La situación del año 2020 producto de la pandemia de COVID-19 ha determinado que muchos países, sin experiencias de telemedicina o renuentes a ella, se hayan visto obligados a comenzar a practicarla; exigiéndose en general que el paciente firme un consentimiento informado en el que se expliquen los beneficios y límites de la teleconsulta, que se protejan muy bien los datos sensibles de salud del paciente, y que se mantenga una historia clínica detallada.

Se debe tener presente que el vacío legal en el que transcurre la telemedicina no será una característica permanente, durante el desarrollo de esta pandemia de la COVID-19, se ha observado como muchos países se han visto en la necesidad de flexibilizar las reglas existentes, lo cual conlleva a que haya una mayor adopción, y por tanto un eventual mayor soporte a la telemedicina; siendo altamente probable que para cuando finalice la pandemia, los países tengan preparados proyectos de ley nuevos que regulen dicho sector. Esta flexibilización derivada de la crisis generada por la pandemia, crea así una oportunidad para demostrar que la telemedicina puede ser posible, conveniente, eficiente y de calidad.

Principales problemas éticos relacionados con las consultas médicas virtuales

A pesar de sus bondades, es indudable que la telemedicina conlleva algunos riesgos vinculados a preocupaciones éticas y deontológicas. Hans Jonas (33), en una de las mejores aproximaciones a la ética de la tecnología, abogaba por el principio de responsabilidad, y este principio conllevaría el deber de intentar “visualizar los efectos a largo plazo de los proyectos tecnológicos, tanto positivos como negativos”; para este autor, no se trata de evitar la implementación tecnológica, que consideraba inevitable, sino de ser capaces de poder definir cuál sería su impacto en nuestras acciones, intentando identificar sus consecuencias, y con ello poder evitar o minimizar los efectos negativos.

Un primer grupo de aspectos éticos guarda relación con temas vinculados a la privacidad, la confidencialidad, la protección de datos, la seguridad o la accesibilidad de las personas atendidas (dificultades de manejo o disponibilidad tecnológica); este sería un conjunto de problemas éticos cuya solución depende en gran parte de una respuesta técnica, con relación al desarrollo de instrumentos seguros y que sean fácilmente accesibles y navegables tanto para el profesional como para la población. Otros problemas éticos no son tan sencillos de plantear ni de resolver, y están relacionados con el impacto de la telemedicina en aspectos nucleares de las profesiones sanitarias, como la relación médico-paciente, la confianza, la comunicación o el propio rol profesional (7).

La declaración de la Asociación Médica Mundial (34) sobre la ética de la telemedicina en su 69ª Asamblea General celebrada en Reikiavik, Islandia en 2018, manifiesta que la consulta presencial entre el médico y el paciente es la regla de oro de la atención clínica y que los servicios de la telemedicina deben ser consistentes con los servicios presenciales y respaldados con evidencia; en tanto que los principios de la ética médica que son obligatorios para la profesión también deben ser respetados en la práctica de la telemedicina. Por tanto, la telemedicina no debe ser considerada igual a una atención médica presencial y no debe utilizarse sólo para reducir costos o como un incentivo perverso para servicios excesivos y aumentar las ganancias para los médicos.

Relación médico paciente

El modelo relación médico – paciente en la medicina actual es el producto de una compleja red de factores entre los que destacan la intermediación tecnológica y la intermediación burocrática; ambas presentes en la telemedicina (35). La video-comunicación reduce el contacto personal con el médico, puesto que la interacción entre médico y paciente no es directa, sino que ocurre a través de un medio tecnológico que condiciona una forma no usual de interacción visual y auditiva, que dependiendo de la tecnología empleada puede ser más o menos realista; pero que además de la eliminación del contacto interpersonal que

obviamente despersonaliza la relación, el medio tecnológico acarrea limitaciones sensoriales no verbales (36).

Ante este panorama, cabe preguntarse y reflexionar sobre: ¿Si esta virtualidad de la telemedicina podría reemplazar la comunicación personal médico-paciente y, en qué medida, esta sufrirá un marcado deterioro? O ¿Si será totalmente ético los anuncios de médicos en la red, obviando las regulaciones que establece el ejercicio honorable de la profesión? (9). Al respecto, la AMM (x) expresa que la relación médico-paciente debe estar basada en un examen personal y conocimiento suficiente del historial médico del paciente; por tanto, la telemedicina debe ser utilizada principalmente en situaciones en las que el médico no puede estar presente físicamente en un tiempo seguro y aceptable, así como en el manejo y seguimiento de enfermos crónicos. Asimismo, esta relación en la telemedicina debe estar basada en la confianza y respeto mutuas; por lo tanto, es esencial que el médico y el paciente puedan identificarse con confianza cuando se utiliza la telemedicina.

La telemedicina debe considerarse como otra herramienta para mejorar la atención y el tratamiento de los pacientes ante la problemática de la COVID-19; si bien es cierto que la telemedicina no puede reemplazar la atención del paciente en persona, puede resultar beneficiosa a la hora de reducir carga de trabajo y optimizar tiempos. Aun así, toca ahora recomponer progresivamente las consultas presenciales, que son imprescindibles para recuperar la relación médico-paciente y para mejorar la calidad asistencial (17). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la comunicación, tanto verbal como no verbal, a través de la pantalla puede modificarse, con posibilidad de que aumenten los errores diagnósticos, terapéuticos o negligir algún síntoma o signo imprescindible; dado a que la entrevista clínica se focaliza en síntomas muy concretos obviándose una valoración más global, en tanto que la exploración física se ve asimismo muy limitada, a pesar de la posibilidad de incorporar ítems innovadores para sustituirla (7).

Historia clínica

La historia clínica es el documento esencial del aprendizaje y la práctica clínica, siendo

reconocida como de obligación cumplimiento y representando un elemento fundamental en la relación médico - paciente, fundamentada en la semiología, el método clínico, así como parámetros bioéticos y legales para su elaboración, calidad y gestión administrativa. En más de veinticinco siglos de su historia ha pasado del papiro al formato electrónico, trayendo consigo retos de la seguridad de datos en su versión digital, los cuales desde la tecnología y el derecho, no deben ser motivo de resistencia, pues es una salida óptima en el logro de calidad del servicio de salud; asimismo, la recolección de información debe observar el principio de calidad, con facetas de finalidad, pertinencia y veracidad, como proceso de un acto médico moral que integre la Lex Artis del médico (37).

Existe una obligación ética de reflejar fehacientemente el accionar médico y la relación con el enfermo en beneficio de la salud del paciente, ya que más allá de la estructura técnica administrativa que conlleve, el espíritu de esta debe ser la transparencia y el reflejo de un acto médico moral; que es volcar la información necesaria para el cuidado del enfermo, basado en un correcto proceder humano (38). La historia clínica también posee una regulación jurídica, fundamentada la primera en el Código de Deontología Médica y la segunda, al no existir una ley positiva específica que la regule, puede encontrarse en disposiciones legales dispersas que hacen referencia a ella directa o indirectamente (39); en este sentido, la AMM (34) establece que el médico al que se le pide su opinión a través de la telemedicina debe mantener un registro detallado de los consejos que entrega, como también de la información recibida en la cual basó su consejo para asegurar la trazabilidad.

Acto Médico

Se considera acto médico a toda clase de tratamiento médico, a la intervención quirúrgica o exámenes con fines de diagnóstico o de investigación profiláctica, terapéutica o de rehabilitación, llevado a cabo por un médico general o un especialista de alguna rama de la medicina (40). Desde el punto de vista jurídico, los elementos que conforman el acto médico son la profesionalidad, ejecución típica, y el estado

del arte médico, que consiste en que el enfermo es considerado el objetivo, es decir, se integra por objeto y acto lícito. Por tanto, la actuación del médico se plantea de la siguiente manera: a) Capacidad profesional del médico, se alude a su formación y experiencia; b) Circunstancias de lugar y tiempo, comprende las condiciones en que se produjo la actuación profesional; c) Fase en que se gesta la actuación del médico, deriva de acciones u omisiones en la conducta; y d) Responsabilidad derivada del trabajo en equipo, puede presentarse de manera individual, sin embargo, puede haber imprudencia cuando los integrantes del equipo tenían conocimiento de la deficiente preparación de los colaboradores (41).

De acuerdo con las buenas prácticas en telemedicina recomendadas por el Sindicato Médico de Uruguay (42) el “acto médico de forma remota debe estar centrado en el paciente y tener siempre como objetivo el beneficio del mismo, no debe estar relacionado con aspectos económicos o de conveniencia puntual del prestador”.

Responsabilidades del médico

La responsabilidad profesional médica es la obligación que tienen los médicos de reparar y satisfacer las consecuencias de los actos, omisiones y errores voluntarios e involuntarios incluso, dentro de ciertos límites, cometidos en el ejercicio profesional (43). Las categorías de la responsabilidad profesional médica incluyen la impericia, la imprudencia, la negligencia y la inobservancia de reglamentos o normas, cuando se da el incumplimiento de reglamentos específicos de la institución y las reglas del servicio, así como de principios éticos de la medicina y los derechos del paciente (41).

La responsabilidad profesional del médico, de acuerdo con el derecho penal, constituye una forma de responsabilidad culposa que como tal, comprende la impericia, negligencia, imprudencia y la inobservancia de reglamentos; en tanto que desde la visión del derecho civil, persigue obtener una indemnización pecuniaria o la reparación del daño. Se describe la *Lex Artis*, como criterio fundamental para determinar la existencia o no de responsabilidad médica; se refiere a la ejecución del acto médico en el marco de los criterios y formas de proceder, admitidos

en determinado tiempo y lugar, es decir, en una situación concreta (37).

En cuanto a la responsabilidad del médico, la declaración de la AMM (34) considera que, si se toma la decisión de usar la telemedicina, es necesario asegurarse que los usuarios (el paciente y los profesionales de la salud) puedan utilizar el sistema de telecomunicación necesario y el médico tiene la responsabilidad de asegurarse que el paciente haya comprendido el consejo y las sugerencias de tratamiento entregadas y en lo posible tome medidas para promover la continuidad de la atención. Asimismo, el médico debe estar consciente y respetar las dificultades e incertidumbres que puedan presentarse cuando esté en contacto con el paciente a través de la telecomunicación, además de que debe estar preparado a recomendar un contacto directo médico-paciente cuando estime que es en beneficio del paciente y aunque el médico tratante pida un consejo o segunda opinión a otro médico, siempre será responsable del tratamiento y de otras decisiones o recomendaciones dadas al paciente; además que es quien debe asegurarse que el seguro médico del paciente incluya la telemedicina.

Consentimiento informado

En el contexto de la telemedicina los pacientes deben ser informados no solo sobre cuestiones médicas y opciones de tratamiento, sino también sobre algunas de las características distintivas que presenta este tipo de asistencia. La declaración de la AMM (34) establece que el paciente debe suministrar su consentimiento informado y para que este sea adecuado se requiere que toda la información necesaria sobre los distintos aspectos de las consultas por telemedicina sea explicada a fondo a los pacientes, incluido, pero no limitado a: explicar cómo funciona la telemedicina, cómo reservar citas, aspectos de privacidad, la posibilidad de fallas tecnológicas, incluidas violaciones de la confidencialidad, protocolos de contacto durante las consultas virtuales, políticas de prescripción y coordinación de atención con otros profesionales de la salud de manera clara y comprensible, sin influenciar la decisión del paciente.

Toda esta situación le supone al médico un nuevo reto añadido a la presión ocasionada por las circunstancias y ante el que además puede que no haya tenido tiempo suficiente para adaptarse. Se trata de desarrollar nuevas habilidades para guiar al paciente en una nueva forma de atención clínica a la hora de realizar una interpretación crítica del resultado de una prueba diagnóstica, o la indicación de un tratamiento, lo que supone en definitiva el acompañamiento en la toma de decisiones respecto a su estado de salud (17).

En el contexto de una teleconsulta implica obtener el consentimiento informado del paciente para los servicios que se brindan de forma electrónica previo conocimiento de las limitaciones y riesgos potenciales que implica estas tecnologías; siendo estos los aspectos que deben resaltarse: a) La información obtenida mediante telemedicina puede no ser suficiente para dar lugar a un diagnóstico o tratamiento concluyente; b) La falta de acceso a una historia clínica completa puede resultar en errores en el criterio médico; c) No hay garantías de que la teleconsulta eliminará la necesidad de que consulte a un médico o especialista en persona. d) Los protocolos de seguridad podrían fallar, dando lugar a violaciones de privacidad de información confidencial (44).

Autonomía y privacidad del médico

Para que una acción sea calificada como autónoma debe ser intencional, informada y libre de coerción; por lo que en la telemedicina la ausencia de interacción y contacto personal con el paciente pueden colocarlo en una situación más pasiva; el uso de la tecnología puede suponer una carga excesiva para un paciente vulnerable que no tenga un conocimiento apropiado sobre su uso y sus implicaciones; por tanto se deshumaniza la relación y convierte al paciente en un objeto, llegando a afectar a su dignidad humana (17).

La telemedicina puede producir un menoscabo, involuntario pero previsible, en la lealtad del médico hacia el paciente debido a su dependencia de la conectividad, por la caída del sistema informático o por fallas en la aplicación móvil o los algoritmos de IA, más allá del compromiso ético del profesional; éste tiene que estar alerta para facilitar al paciente, que se siente abandonado,

alguna vía de comunicación alternativa de baja tecnología, por ejemplo, el teléfono de línea del consultorio (45). Por otro lado, la telemedicina puede violar potencialmente la privacidad del médico debido a la disponibilidad las 24 horas del día, por tanto debe informar a los pacientes la disponibilidad y recomendar servicios como las urgencias cuando no esté accesible; asimismo, el médico debe ejercer su autonomía profesional al decidir si una consulta por telemedicina versus una presencial es apropiada y al seleccionar la plataforma de telemedicina que utilizará (34).

De igual forma, la AMM (34) establece que sólo se debe utilizar la telemedicina en países o jurisdicciones donde tenga licencia para emplearla, mientras que las consultas de jurisdicciones cruzadas sólo deben permitirse entre dos médicos. Asimismo, recomienda que los médicos no deben utilizar la telemedicina si infringe el marco legal o ético del país; en tal sentido, las asociaciones médicas nacionales deben promover la creación de normas éticas, de práctica, legislación nacional y acuerdos internacionales sobre asuntos relacionados con el uso de la telemedicina, mientras se protege la relación médico-paciente, la confidencialidad y la calidad de la atención médica.

Siguiendo esta recomendación, en el caso venezolano, tanto desde el punto de vista ético como jurídico, el Código de Deontología Médica (30) ni la Ley del Ejercicio de Medicina (31) establecen un marco legal y normativo en relación con la telemedicina pues se encuentran atrasados en relación con los adelantos en materia de tecnologías de la información y comunicaciones, de manera que cabe cuestionarse hasta qué punto serían legales y moralmente aceptables las consultas médicas virtuales cuando existe un vacío legal al respecto.

En tal sentido, una opción moral y jurídica válida vendría a hacer la asesoría médica, donde el médico orienta a distancia y proporciona al paciente información, consejos y asesoría relacionados a la promoción de la salud, la prevención de enfermedades, diagnósticos, tratamientos, rehabilitación y paliación. El profesional orienta, asesora, informa, opina, da una recomendación, y/o redirecciona a otro nivel de atención médica como médicos a domicilio, centros de salud, clínicas, hospitales, pero no podría ofrecer la prescripción de récipes médicos,

emitir órdenes para exámenes o procedimientos ni atender emergencias y/o urgencias; bajo esta modalidad no se tendría el compromiso legal de la telemedicina.

Principio de justicia y dificultades de acceso

En el campo de la atención a la salud la justicia quiere decir que hay que dar a cada uno lo que necesita para la restitución de la salud o para el alivio del dolor y del sufrimiento; la regla moral es: ofrecer atención a la salud a todo el que la requiera y las obligaciones derivadas son: realizar una adecuada distribución de los recursos sanitarios en términos de eficiencia y eficacia, y asignar a cada paciente el nivel de atención que necesite. El médico ha de promover que todos los que se encuentren en las mismas condiciones de salud tengan acceso a las mismas alternativas; pues lo contrario no es justo ni equitativo (46).

De modo que las consultas virtuales en tiempo de pandemia cumplen con el principio bioético de justicia al momento que ayudan a derivar a los pacientes al nivel de atención correspondiente en los casos que sea necesario y ayudando a disminuir el riesgo de contaminación en lugares de alto riesgo de contagio como lo son los ambientes hospitalarios. Sin embargo, no todos los venezolanos tienen la posibilidad de beneficiarse de este tipo de consultas, dado a que el deteriorado sistema de salud venezolano no cuenta con la infraestructura y los recursos tecnológicos necesarios para poder ofrecer servicios de atención remota como las consultas virtuales.

Al respecto, la AMM (34) manifiesta que los médicos deben tener en cuenta de que ciertas tecnologías de la telemedicina podrían ser inasequibles para los pacientes y por esto impedir su acceso, desigualdad que podría ampliar aún más la brecha en salud entre ricos y pobres. Así pues, aunque la telemedicina facilita el acceso a la atención médica, al mismo tiempo en cierto modo puede dificultarlo de forma selectiva, dado que existe una brecha digital que separa a todos aquellos que no pueden hacer uso de la tecnología, ya que no todos los pacientes disponen de conexión a internet o de los dispositivos electrónicos necesarios para ello o porque se traten de personas con menor formación y habilidades tecnológicas (17).

Ante esta realidad, se han visto iniciativas de organizaciones no gubernamentales como la Cruz Roja Internacional que pusieron a disposición de la población líneas telefónicas a las cuales comunicarse para recibir asesoría médica por medio de consultas telefónicas durante la pandemia. Asimismo, empleados de instituciones públicas como el cuerpo docente de la Universidad del Zulia, a través de las facultades de Medicina y Odontología, han emulado esta iniciativa ofreciendo a la comunidad universitaria (profesores, empleados, obreros y estudiantes) un directorio médico-odontológico con líneas telefónicas de diferentes especialidades a la cual puedan comunicarse para recibir asesoría y orientación terapéutica durante la pandemia de la COVID-19.

Estas acciones enaltecen el principio de solidaridad responsable que debería regir el actuar de los profesionales de la salud. La solidaridad se constituye en un valor bioético, adquiriendo el cometido de ser el aval que garantiza la moralidad de los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia (48).

Calidad en la atención, no maleficencia y respeto a su dignidad e integridad

En este siglo, la bioética establece que la práctica médica y las tecnologías conexas, deberían potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, y se deberían reducir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas (48). La telemedicina es considerada como una forma de asistencia efectiva y eficiente que en situaciones como la actual optimiza los servicios de atención clínica al paciente y minimiza la transmisión infecciosa de COVID-19 (49); a pesar de ello, se reconoce que nunca contará con los matices humanos de juicio y comunicación presentes en un examen físico del paciente, por lo que en tiempos de COVID-19 es algo que se asume y se acepta (50).

El Colegio Americano de Médicos (51) señala que cuando el médico utiliza la telemedicina no existe contacto directo con el paciente, e incluso a veces no ha habido una relación previa, por lo que se deben adoptar las medidas adecuadas para cumplir los estándares de atención clínica,

igual que si la consulta fuera presencial. Para ello, la AMM (34) recomienda el uso regular de medidas de evaluación de la calidad de la atención, asegurando un mejor diagnóstico y tratamiento y siguiendo las normas de práctica médica basada en la evidencia.

El grado de recomendación de la telemedicina durante la pandemia de la COVID-19 es muy alto y parte de la respuesta de los sistemas de salud ante la epidemia de COVID-19 debe incluir un sistema de telemedicina, a pesar de la falta de evidencia al respecto; si se ofrece una consulta presencial o una a distancia, debería hacerse un ensayo para determinar si la presencialidad afecta o no al diagnóstico mismo o a algún otro factor; si no hay ensayos, no se pueden hacer meta-análisis y, por lo tanto, no hay evidencia de la mejor calidad (14).

Para cumplir con la evaluación de la calidad en la TM, es esencial considerar la satisfacción del usuario. Al respecto, se sabe que la ausencia del contacto físico podría disminuir la satisfacción del usuario, sin embargo, la fascinación del usuario 3.0 por la tecnología puede tornarse como una ventaja; por tanto, de preferencia se recomiendan utilizar modalidades que permitan contacto visual con el paciente (video-conferencia). En este sentido, algunos usuarios de tele consultas han percibido que los profesionales no les prestan atención durante una entrevista, por la mera demora de algún segundo (“delay”) en una comunicación mediante plataformas virtuales, lo que disminuye la confianza; así como pacientes que declaran menor calidad cuando su médico no viste túnica blanca o si realiza la comunicación virtual desde un escenario informal de fondo (42).

Intimidad, protección de datos y confidencialidad

La telemedicina ha puesto de manifiesto entre sus debilidades la confidencialidad del paciente, por lo que se recomienda comenzar la consulta verificando su identidad y, si no es conocido, solicitar una serie de datos identificativos (nombre y apellidos, fecha de nacimiento, documento de ciudadanía o número de la tarjeta de la Seguridad Social) (52). A fin de evitar que personas no autorizadas puedan obtener información confidencial o de vulnerar el derecho de una

persona que sí tenga acceso legítimo a la misma; se recomienda, en el caso concreto de las llamadas telefónicas, el uso de contraseñas preestablecidas solo conocidas por las personas autorizadas por el paciente (53).

Cuando la asistencia sanitaria no sea presencial, el derecho a la intimidad del paciente no puede resultar menoscabado, y para garantizarlo se debe proceder a la identificación mutua entre el profesional sanitario y el enfermo (22). También es cierto que las nuevas tecnologías plantean algunos retos peculiares, como la posibilidad de rastreo de contactos que, si bien suena atractivo epidemiológicamente, no debe implementarse sin un adecuado análisis ético y jurídico, para no vulnerar la dignidad y confidencialidad de las personas ni violar sus derechos (54).

Según Bepali (45), las videoconsultas pueden exponer a los pacientes: en su hogar, por carecer de espacios de aislamiento de otros convivientes, o al recibir la comunicación de su médico en circunstancias carentes de privacidad; no obstante, los jóvenes pueden inadvertidamente exponer más aún su intimidad debido a su familiaridad para comunicarse en redes sociales con sus amistades. Asimismo, cuando los ciudadanos usan las nuevas tecnologías de las aplicaciones para celulares ‘smartphones’ o dispositivos de monitoreo para salud conectados a estos y envían los datos a una base de datos en la “nube”, debe advertírseles sobre los riesgos inherentes con la protección de los datos sensibles relacionados con la salud.

Situación actual de la telemedicina en tiempos de pandemia

Desde la irrupción del COVID-19 en países como Chile, la telemedicina ha tomado relevancia como una de las formas de visitar al médico a través de una pantalla; así lo demuestran las cifras publicadas por la superintendencia de salud (55), donde para el mes de marzo de 2020 el número de consultas vía remota llegaba apenas a 1 883 y ya para el período contemplado entre marzo a octubre del 2020 se acumulaban 198 854 atenciones; 58 % de las cuales fueron realizadas por mujeres y prevaleciendo las consultas de medicina general (30 %) y psiquiatría (12 %).

Por su parte, un estudio argentino determinó un aumento del 230 por ciento en el número de llamadas de telemedicina, principalmente realizadas por personas mayores con condiciones preexistentes que utilizaron el servicio para consultas de medicina interna; manteniéndose la demanda de telemedicina se mantuvo relativamente alta incluso después de que se relajaron las restricciones de movilidad (56). Asimismo, otra investigación reveló que la implementación de un servicio directo de telemedicina por un seguro de salud en Argentina amplió la accesibilidad a la atención médica en tiempos de restricciones por la pandemia de la COVID-19, con un incremento durante el primer trimestre de 2021 de 515 %, respecto al año 2020; mostrando una tendencia creciente en la adopción y el alcance con alta efectividad y satisfacción (57).

En Estados Unidos de América, se observaron variaciones significativas en la preparación de telesalud con respecto al entorno pre-pandémico, intensificándose la implementación de la telemedicina rápidamente en los principales centros oncológicos durante la pandemia; siendo imperativa para garantizar la continuidad de la atención del cáncer (58). Por su parte, en Venezuela, aunque no se cuentan con estadísticas que evidencien su uso, esta práctica intenta abrirse campo para paliar el impacto de la pandemia, la crisis del combustible y la falta de recursos; a pesar de los múltiples problemas con el acceso a Internet y el servicio de luz a nivel nacional, los médicos venezolanos se han apoyado en herramientas como sus redes sociales y grupos de plataformas como WhatsApp o Telegram para poder asistir remotamente a sus pacientes.

Reflexiones finales

La virtualidad de la medicina es un nuevo escenario que puede modificar el alcance y la práctica de la medicina, lo que hace necesario la creación de espacios de reflexión ética que permitan dar razón de su uso, resolver posibles contradicciones y promover procedimientos basados en la búsqueda de soluciones apropiadas; su buen uso y las buenas prácticas deben estar siempre en función de las mejoras que las

consultas virtuales pueda introducir en la atención al paciente individual y en la promoción de la salud de la sociedad en general. No debe dejar de tenerse en consideración que las nuevas tecnologías representan la mayor parte de los instrumentos de trabajo diario de los médicos y que su aplicación al proceso sanitario es hoy una necesidad y representa un avance; por tanto, se hace imperioso una correcta formación del profesional para minimizar los riesgos en este nuevo paradigma, de modo que puedan darse la convivencia y compatibilidad de la tradición y las nuevas tecnologías en la práctica médica.

La telemedicina, durante la pandemia, ha facilitado el diagnóstico de pacientes, ayudando a dirigirlos al proveedor de atención médica más adecuado, a aislar a aquellos que podrían estar infectados por el virus y a aumentar la capacidad del sistema sanitario. Uno de los aspectos positivos de la pandemia de la COVID-19 es que ha permitido descubrir una demanda de servicios de telemedicina, que había permanecido oculta, y la cual trae numerosos beneficios potenciales para el futuro, pudiendo a largo plazo ser una herramienta crucial para la gestión de la salud pública que aumenta la accesibilidad de la atención médica y reduzca significativamente el tiempo y los costos de desplazamiento para obtenerla; no obstante para que esto se convierta en una realidad deberá establecerse un marco jurídico y reglamentario más sólido.

Dado los vacíos legales existentes a la atención virtual en salud y que la llegada de la pandemia de la COVID-19 aceleró la necesidad imperiosa de implementar los avances en materia de tecnología de la información y comunicaciones, en países como Venezuela donde el sistema sanitario no se encontraban preparados para afrontar esta nueva realidad en la atención médica; se requiere una norma objetiva regulatoria de esta materia tanto en la Ley del Ejercicio de la Medicina y demás profesiones de la salud como en el Código de Deontología Médica, para los aspectos mencionados y otros que puedan surgir de las deliberaciones interdisciplinarias puesto que, a pesar de que 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.

REFERENCIAS

1. Esparza J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. *Gac Méd Caracas*. 2020;128(1):5-11.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Base de datos en línea] Disponible en: <https://covid19.who.int/> Fecha de consulta: 05 de marzo de 2022.
3. Sánchez L, Montes de Oca M, Stulin I, Blanco G, Silva IC, Quevedo J, et al. Pacientes hospitalizados con COVID-19: Recuento de un año de pandemia. *Gac Méd Caracas*. 2021;129(3):613-624.
4. Ministerio del Poder Popular para la Salud. API COVID-19 Venezuela [Base de datos en línea] Disponible en: <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/> Fecha de consulta: 05 de marzo de 2022.
5. Paniz-Mondolfi A, Sordillo E, Márquez-Colmenarez M, Delgado-Noguera L, Rodríguez-Morales A. The arrival of SARS-CoV-2 in Venezuela. *Lancet*. 2020;395(10236):e85-e86.
6. Alemán I, Vera E, Patiño-Torres MJ. COVID-19 y la educación médica: retos y oportunidades en Venezuela. *Educación Médica*. 2020;21(4):272-276.
7. Esquerda M. Ventajas, inconvenientes y aspectos éticos del teletrabajo. *FMC*. 2021;28(4):207-209.
8. De Lorenzo O. Telemedicina: ética y responsabilidad. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2020;46(4):379-380.
9. Marsiglia I. Impacto de la tecnología médica sobre la historia clínica y la relación médico-paciente. *Gac Méd Caracas*. 2006;114(3):183-189.
10. Rodríguez A, Jarillo EC, Casas D. La consulta médica, su tiempo y duración. *Medwave*. 2018;18(5):e7264.
11. Valero G, Briceño L, Sanabria T. La telemedicina en las medicaturas rurales en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(2):111-117.
12. WHO (World Health Organization). Telemedicine. Opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series. Volume 2. [Documento en línea]. Disponible en: http://www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf Fecha de consulta: 12 de Enero de 2022
13. OPS (Organización Panamericana de la Salud). Telesalud. [Documento en línea]. Disponible en: https://www.paho.org/ict4health/index.php?option=com_content&view=article&id=9684:telehealth&Itemid=193&lang=es Fecha de consulta: 12 de enero de 2022.
14. Álvarez JA. Aspectos éticos de la telemedicina ante la pandemia de COVID-19. *Medicina y Ética*. 2021;32(1):249-270.
15. Vergeles JM. Formación permanente de los profesionales de atención de salud y control del desarrollo dentro de unos límites éticos puede asegurar el éxito. *Aplicaciones de la telemedicina en atención primaria*. *Aten. Primaria* 2001;27:5458.
16. Pareras LG. Internet y Medicina. Presente y Futuro. En: *Aseguramiento y Medicina Virtual. Los nuevos desafíos*. Ed. Fundación Sanitas y otros. Madrid, 2001.p.42-43.
17. Beltran CM, González M, Girela E. Problemas éticos en atención primaria durante la pandemia del coronavirus (SARS-CoV-2). *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2021;47(2):122-130.
18. Rheuban K. Telemedicina y COVID-19. In: *Medical M*, editores. *Boletín: COVID-19*. McGraw Hill. [Libro en línea]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2910§ionid=24810171> Fecha de consulta: 7 de enero de 2022.
19. Interstate Medical Licensure Compact Commission. Information for Physicians [Documento en línea]. Disponible en: <https://www.imlcc.org/information-for-physicians/> Fecha de consulta: 12 de enero de 2022
20. Organización Médica Colegial de España. Informe de la Comisión Central de Deontología en relación a la telemedicina en el acto médico. 10 de junio de 2020. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/np_informe_ccd_telemedicina_10_06_2020.pdf Fecha de consulta: 7 de enero de 2022.
21. Agencia estatal Boletín Oficial del Estado. Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias. BOE-A-2003-21340. 22 de Noviembre de 2003. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2003/11/21/44/con> Fecha de consulta: 8 de enero de 2022
22. Organización Médica Colegial de España. Código de Deontología Médica. Julio 2011. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/codigo_deontologia_medica.pdf Fecha de consulta: 8 de enero de 2022
23. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución 2654 de 2019. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3% %B3n%20No.%202654% %20del%202019.pdf Fecha de consulta: 9 de enero de 2022
24. Ministerio de Salud y Protección Social. República de Colombia. Resolución Número 3100 del 25 de Noviembre de 2019. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3% %B3n%20No.%203100% %20de%202019.pdf. Fecha de consulta: 9 de enero de 2022
25. Atos do Poder Legislativo. LEI Nº 13.989, DE 15 DE ABRIL DE 2020. Diário Oficial Da União. Publicado:

- 16/04/2020. Ed. 73 (1): 1 Disponible en: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-13.989-de-15-de-abril-de-2020-252726328>
26. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº2.227/2018. Diário Oficial Da União. Publicado: 06/02/2019. Ed. 26(1): 58 Disponible en: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/62181135/dol-2019-02-06-resolucao-n-2-227-de-13-de-dezembro-de-2018-62180763 Fecha de consulta: 10 de enero de 2022.
 27. República de Panamá. Programa Nacional de Telemedicina y Telesalud. Gaceta oficial. Año 101. No. 25.366.p.2.
 28. República Oriental del Uruguay. Poder Legislativo. Ley 19.286: Código de Ética Médica. 17 de Octubre de 2014. Disponible en: https://oig.cepal.org/sites/default/files/2014_ley19.286_ury.pdf Fecha de consulta: 10 de enero de 2022.
 29. Decreto Supremo N° 003-2019-SA. Reglamento de la Ley N° 30421, Ley Marco de Telesalud. El peruano. 16 de febrero de 2019. pp. 29-34. Disponible en: https://es.scribd.com/document/399910349/D-S-003-2019-SA#from_embed Fecha de consulta: 11 de enero de 2022.
 30. 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> Fecha de consulta: 11 de enero de 2022.
 31. Federación Médica Venezolana. Código de Deontología Médica. LXXVI 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> Fecha de consulta: 11 de enero de 2022.
 32. Asamblea Nacional de Venezuela. República Bolivariana de Venezuela. Ley de Telesalud. 28 de Diciembre de 2015. Disponible en: <https://pandectasdigital.blogspot.com/2017/02/ley-de-telesalud.html> Fecha de consulta: 11 de enero de 2022. 33. Jonas HH. Barcelona: 2014. El principio de responsabilidad: ensayo de una ética para la civilización tecnológica. <https://scholar.google.com/scholar?q=jonas+H.+El+abilidad:+ensayo+de+una+%C3%A9tica+para+la+civilizaci%C3%B3n+tecnol%C3%B3gica+2014+Herder+Barcelona>
 34. Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre la ética de la telemedicina. [Documento en línea]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-la-amm-sobre-la-etica-de-la-telemedicina/>. Fecha de consulta: 26 de enero de 2022.
 35. Aguilar B. Vigencia de las humanidades médicas. Cuadernos de Bioética. 2018;1(2):3-9.
 36. Onor ML, Misan S. The clinical interview and the doctor-patient relationship in telemedicine. *Telemed J E Health*. 2005;11:102-105.
 37. Rojas G. La historia clínica: Una mirada desde la bioética. *Gac Méd Caracas* 2021;129(3):707-716.
 38. Giusio C. Nuevo concepto en Historia Clínica: Patobiografía o Historia de Salud Buenos Aires: Universidad Barceló; 2014. [Artículo en línea]. Disponible en: <https://n9.cl/7b490> Fecha de consulta: 26 de enero de 2022.
 39. Criado del Río MT. Aspectos médico-legales de la historia clínica. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:24-28.
 40. Achával A. Manual de medicina legal, práctica forense. 3ª edición. Buenos Aires: Abeledo Perrot; 1968:50.
 41. Ríos A, Fuente A. El derecho humano a la salud frente a la responsabilidad médico-legal: una visión comparada. México, CNDH. 2017.
 42. Sindicato Médico del Uruguay SMU. “Buenas prácticas en Telemedicina”. Disponible: <https://www.smu.org.uy/recomendaciones-y-aportes-del-smu-para-la-telemedicina/> Fecha de consulta: 29 enero de 2022.
 43. Gisbert JA. Medicina legal y toxicología. Barcelona: Editorial Masson; 2000:87.
 44. Langarizadeh M, Moghbeli F, Aliabadi A. Application of Ethics for Providing Telemedicine Services and Information Technology. *MedArch*. 2017;71(5):351-355.
 45. Bepali Y. Reflexiones y comentarios bioéticos sobre telemedicina. 2021. Disponible: <https://www.smu.org.uy/wpsmu/wp-content/uploads/2021/02/Dilemas-Eticos-y-comentarios-Bioeticos-acerca-Telemedicina.pdf> Fecha de consulta: 29 enero de 2022.
 46. Rojas G. Cumplimiento del deber profesional. ¿Qué significa para el médico de estos tiempos? Una reflexión bioética. *Gac Méd Caracas*. 2021;129(1):1-8.
 47. Suárez G. La solidaridad como principio de la bioética. *Rev Bioética*. 2013;13(3):4-9.
 48. UNESCO. “Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos” 19 octubre de 2005. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
 49. Lee I, Kovarik C, Tejasvi T, Pizarro M, Lipoff JB. Telehealth: Helping your patients and practice survive and thrive during the COVID-19 crisis with rapid quality implementation. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1213-1214.
 50. Webster P. Virtual health care in the era of COVID-19. American College of Physicians. E-Health and its

COVID-19 Y AUGE DE LAS CONSULTAS MÉDICAS VIRTUALES

- impact on medical practice Philadelphia. *Lancet*. 2020;395:1180-1181.
51. American College of Physicians. 2018. Fecha de consulta: 12 de Mayo de 2020. Disponible en: https://www.acponline.org/acp_policy/policies/ehealth_impact_medical_practices_2008.pdf
 52. Greenhalgh T, Koh GCH, Car J. COVID-19: A remote assessment in primary care *BMJ*. 2020, 368: m1182.
 53. Sokol DK, Car J. Patient confidentiality and telephone consultations: Time for a password. *J Med Ethics*. 2006;32:688-689.
 54. Vokinger KN, Nittas V, Witt CM, Fabrikant SI, von Wyl V. Digital health and the Covid-19 epidemic: An assessment framework for apps from an epidemiological and legal perspective. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20282.
 55. Superintendencia de salud. Consultas por telemedicina en Isapres superan las 190 mil entre marzo y octubre de este año. Fecha de consulta: 22 de agosto de 2022. Disponible en: <https://www.supersalud.gob.cl/prensa/672/w3-article-19740.html#:~:text=Las%20mujeres%20contin%C3%BAan%20como%20las,sexo%2C%20marzo%20a%20octubre%202020>.
 56. Busso M, Gonzalez MP, Scartascini C. On the demand for telemedicine: Evidence from the COVID-19 pandemic. *IDB Working Paper Series-1202*. 2021. Fecha de consulta: 22 de Agosto de 2022. Disponible en: <https://publications.iadb.org/publications/english/document/On-the-Demand-for-Telemedicine-Evidence-from-the-Covid-19-Pandemic.pdf>
 57. Ledesma FM, Coppolillo FE, Trillo F, Dingiana A, Heffner LA. Telemedicina en seguros de salud durante la pandemia de la COVID-19. *Atención Primaria Práctica*. 2022;4(3):100144.
 58. Knudsen KE, Willman C, Winn R. Optimizing the Use of Telemedicine in Oncology Care: Postpandemic Opportunities. *Clin Cancer Res*. 2021;27(4):933-936.

Semblanza

Dr. Manuel Velasco Pernía: un profesor universitario que deja huellas para siempre en el ámbito de la Medicina Nacional

Dr. Manuel Velasco Pernía: A university professor who leaves traces forever
in the field of National Medicine

Claudia Antonieta Blandenier Bosson de Suárez

INTRODUCCIÓN

El Dr. Manuel de Jesús Velasco Pernía, es uno de los más reconocidos y ensalzados médicos de nuestra Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, llamado por algunos de sus colegas como el “gigante de la medicina”. Doctor en Ciencias Médicas, Farmacólogo, docente, académico e investigador venezolano

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.3.4>

ORCID: 0000-0001-6405-1059

Profesor Titular jubilada de la Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Anatomopatólogo Cardiovascular. Individuo de Número Sillón XXI. Academia Nacional de Medicina Venezuela.

Autor de correspondencia: Dra. Claudia A Blandenier de Suárez, Dirección: Academia Nacional de Medicina. Caracas, Venezuela. E-mail: bds.ca18@gmail.com

Dedicatoria

A Magaly Villegas Godoy de Velasco, esposa e hijos
A todos sus amigos de la Universidad Central de Venezuela y de la Academia Nacional de Medicina

Recibido: 1 de julio 2022

Aceptado: 15 de julio 2022

inolvidable en la comunidad galena venezolana e internacional. Profesor Titular y jefe de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina” José María Vargas” a dedicación exclusiva. Consagró su vida a la docencia y contribuyó a la formación de un gran número de médicos, farmacéuticos y farmacólogos venezolanos, como tutor y orientador en muchos trabajos de ascenso en la carrera académica de docentes en la Escuela José María Vargas y en otras de la Facultad de Medicina. Durante más de tres décadas, el Dr. Velasco no solo se destacó por su capacidad docente, sino por sus investigaciones en el campo de la hipertensión arterial, diabetes y otras complicaciones cardiovasculares / metabólicas. Por su capacidad organizativa extraordinaria fue nombrado director de la Unidad de Farmacología Clínica (CPU) de la Escuela de Medicina José María Vargas y llegó a ocupar los importantes cargos administrativos de Coordinador General y el de Decano Encargado de la Facultad de Medicina de la UCV (1) (Figura 1).

Entre las actividades gremiales más importantes que desempeñó el Dr. Velasco, los especialistas en Farmacología, recuerdan que él reorganizó y revivió a dos Sociedades médicas importantes: la Sociedad Venezolana de Farmacología y la Sociedad Latinoamericana de Farmacología. En 1977, el Dr. Velasco también fue el fundador

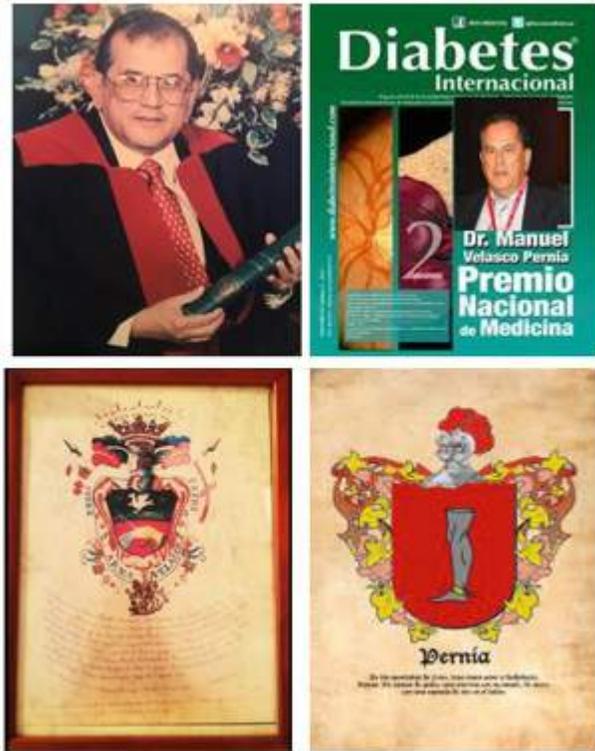


Figura 1. Dr. Manuel de Jesús Velasco Pernía. Escudos nobiliarios de los apellidos Velasco y Pernía.

del Comité Venezolano de Hipertensión Arterial, adscrito a la Sociedad Venezolana de Cardiología, organización que luego se transformaría en la Sociedad Venezolana de Hipertensión arterial, la cual nació en 1998, bajo la presidencia del reconocido cardiólogo Simón Muñoz Armas y de Manuel Velasco Pernía, en calidad de secretario. Cuatro años antes, en 1994, el Dr. Velasco también había participado activamente en la fundación de la Sociedad Latinoamericana de Hipertensión arterial.

Otra actividad relevante que enaltece la obra gremial del Dr. Velasco, en el medio de la Medicina nacional, fue la divulgación de los adelantos, hechos e investigaciones de sus colegas, en revistas y libros. Para el año 2021, el Dr. Velasco tenía más de 44 años de experiencia editorial. No solo fue editor de varias revistas médicas como: la Revista de la Asociación Venezolana de Farmacología y Terapéutica, la Revista Diabetes Internacional, la Revista Cardiometabólica, la Revista Venezolana de

Hipertensión arterial y la Revista de la Facultad de Medicina, sino que, con su cooperación se editaron más de 14 libros, sin contar numerosas memorias de congresos y de otros eventos similares. Últimamente, fue editor en jefe de la primera edición de la revista "Nuevos avances en Endocrinología, metabolismo e Inmunología", la cual comenzó a circular en enero de 2021 y fue insertada en el catálogo de "Bentham Science Publisher" editorial de Ciencia, Tecnología y Medicina (STM) (2).

Cuando lo sorprendió la muerte a los 78 años de edad, el 9 de octubre de 2021, era el editor en jefe de la centenaria e importante revista médica la "Gaceta Médica de Caracas", órgano divulgativo de la Academia Nacional de Medicina, institución a la cual pertenecía en calidad de Miembro Correspondiente, Puesto 30. Además, también en esta corporación, ocupaba el cargo de coordinador médico de La Web de la Salud. Es importante recalcar que el Dr. Velasco, logró colocar estas revistas en el ámbito internacional, porque tuvo la iniciativa de estar acompañado de un comité editorial internacional, compuesto por expertos de varios países de América latina, Estados Unidos, Méjico, Canadá, Alemania, República Checa, España, Italia y Reino Unido. Además, fue nombrado gobernador por Venezuela de la Sociedad Interamericana de Hipertensión arterial, cargo que desempeñó con éxito siguiendo su línea de acción que lo impulsó a asumir nuevos desafíos, como estructurar un equipo de carácter nacional que aglutinara el esfuerzo de las diferentes instituciones y personalidades líderes en el campo de esta especialidad médica (3).

Nos unimos a los sentimientos del Dr. Carmona quien opinaba que la gente como Manuel, nunca moría, que estaría permanentemente vivo en los corazones de quienes no sólo lo respetaban y admiraban, sino también los que compartimos con él una estrecha relación familiar (4).

El objetivo de este trabajo es rendirle un póstumo homenaje al Dr. Manuel de Jesús Velasco Pernía, quien se destacó como profesor e investigador en su desempeño no solo en la Facultad de Medicina de la Universidad Central, sino también en la Academia Nacional de Medicina, entre otros ámbitos médicos. El Dr. Velasco fue y sigue siendo un ejemplo para las futuras generaciones de médicos y hombres de Venezuela

Datos personales

El Dr. Manuel de Jesús Velasco Pernía, nació el 28 de noviembre de 1943, en la población de Santa Bárbara, ciudad llanera, capital del Municipio Ezequiel Zamora del Estado Barinas o Altamira de Cáceres (1577-1628). Santa Bárbara había formado parte del distrito Pedraza del estado Barinas hasta 1970.

La fecha de la fundación de Santa Bárbara, es discutida. Algunos historiadores, refieren que fue fundada en el siglo XVIII y para fijar la fecha exacta, tomaron como referencia la creación de la Diócesis Eclesiástica en 1964. Sin embargo, los datos históricos mencionan que, en 1911, con el padre José Adonay Noguera Mora y otros personajes del lugar, fundaron en ese sitio la Comunidad del Horno, denominada de esta manera, por el horno que se construyó para obtener cal para pintar la iglesia de Santa Bárbara. La gente del lugar vivía de la producción de carne, leche de ganado vacuno en primer lugar y de la siembra del maíz, arroz, ocumo entre otras legumbres (Figura 2).

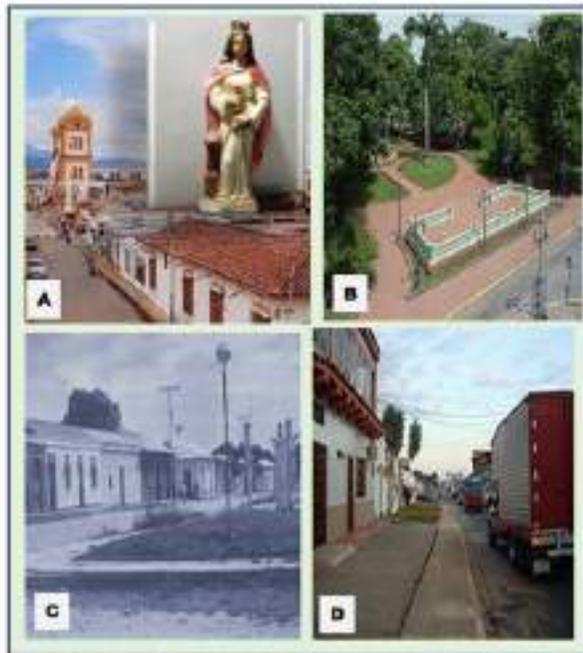


Figura 2. Imágenes de la ciudad de Santa Bárbara de Barinas. **A.** Catedral Central. **B.** Plaza Bolívar. **C.** Calle del centro. En Santa Bárbara de ayer. **D.** Calle actual. Fotografías Google.

Los padres de Manuel fueron: Sofía Pernía y Pascual Velasco, originarios del Estado Táchira (Pregonero) y de Mérida (Zea), respectivamente. De la unión de Sofía y Pascual, nacieron siete (7) hijos de los cuales, Manuel de Jesús, fue el menor de los hijos varones. Pascual Velasco era hijo de Giovanni Francesco Velasco P, italiano radicado en Zea y casado con Teresa de Jesús Márquez Mendes. El apellido Velasco es de origen italiano específicamente de la isla de Elba (en italiano: isola d'Elba y antiguamente Ilva o Aethalia), de origen volcánico de unos 225 km², situada al oeste de Italia, y perteneciente a la provincia de Livorno (Italia). Forma en su totalidad parte del parque nacional Archipiélago Toscano que se extiende por las provincias de Livorno y Grosseto. Además, es la isla más grande del archipiélago Toscano. El apellido Pernía es procedente del Valle de Liébana, montes de Santander que luego pasaron a Palencia, a Clavijo y Andalucía de España (5).

Por la cercanía de los Andes con los llanos de Barinas, era frecuente la emigración de los andinos a estas tierras llaneras, aunque según algunos historiadores, Barinas, al igual que todas las ciudades vecinas del llano venezolano, vivió absolutamente sola debido a la ausencia de vías de comunicación con los centros más adelantados, ya que cinco grandes ríos la aislaron inclementemente hasta 1948 (6).

Manuel recién graduado de médico, cuando estaba ejerciendo en el Seguro Social de los Teques, conoció a la joven Magaly Villegas Godoy, de origen Trujillano. Cuando le fue concedida una beca a Manuel, para continuar estudios de posgrado en los Estados Unidos de América, se efectuó el matrimonio en la iglesia catedral de San Felipe Neri, en la ciudad de los Teques. Su esposa fiel y consecuente lo acompañó al extranjero y estuvo siempre a su lado hasta el momento de su fallecimiento. De esta unión, nacieron dos hijos: Manuel Alejandro y Jorge Luis, ambos, abogados. Manuel pudo antes de fallecer, disfrutar el afecto y vivencias de 4 nietas (Figura 3).

La época histórica de la infancia y adolescencia de Manuel Velasco. Santa Bárbara de Barinas. Estudios de primaria, bachillerato y Medicina

Cuando nació Manuel de Jesús, comenzaba la presidencia del General Isaías Medina

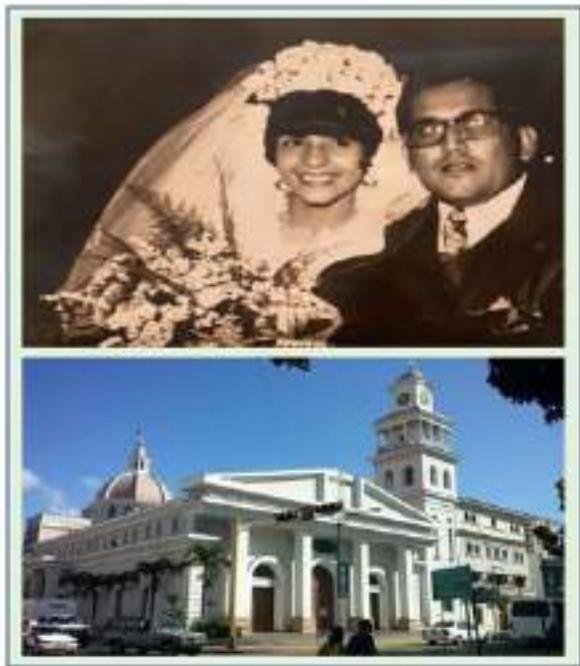


Figura 3. Fotografía del matrimonio eclesiástico de Manuel, con Magaly Villegas Godoy en la Catedral de San Felipe Neri o Catedral de Los Teques. Fotografías: Cortesía del Abog. Jorge Velasco Villegas.

Angarita (1941-1945), durante la cual, se dieron los primeros pasos hacia la apertura democrática con la fundación de los partidos políticos como, Acción Democrática (1941) y el Partido Comunista de Venezuela, así como, la formación de la agrupación de los empresarios en Fedecámaras. Se hicieron importantes reformas y obras que modernizaron la ciudad capital, como lo fue la construcción de la urbanización del Silencio. Se funda el periódico “Últimas noticias”, luego “El Nacional” y se compra el terreno de la hacienda Ibarra para comenzar con la construcción de la Ciudad Universitaria de la Universidad Central de Venezuela y se redacta la nueva Ley de Hidrocarburos (7).

Sin embargo, la modernización no alcanzó a la mayoría de los pueblos del interior del país, especialmente a los pueblos llaneros. Fue solo a partir de la década del 50, cuando comenzaron a fundarse en Santa Bárbara, algunas instituciones públicas. El sacerdote Félix de Zubicaray funda en 1953, el único grupo escolar de Santa

Bárbara, denominado con el pomposo nombre de “Márquez del Pumar”, donde Manuel, cursó sus estudios de primaria. Se menciona para la época la existencia en esa localidad de un comedor escolar y la construcción del hospital “Br Rafael Rangel”, así como la instalación de la primera planta eléctrica. El establecimiento de la compañía estadounidense *Soconi Vacuum Oil* en el Yaure y en el caserío de la Idea, favoreció la siembra del maíz, la yuca, el arroz, el plátano y el ocumo, así como la aparición de fincas, las cuales funcionaban aun con maquinaria rudimentaria.

De tal manera que la infancia del Dr. Velasco transcurrió en la Venezuela de las “Casas muertas” de Miguel Otero Silva; en un pueblo rodeado de hermosos paisajes del piedemonte andino y cálidos ríos, pero con enfermedades endémicas como el paludismo, la Enfermedad de Chagas, la Anquilostomiasis, entre otras patologías propias de estas regiones y de la época sanitaria. Hasta la década del 60, aun no se había construido el templo (1961-62), ni los puentes sobre el río Santa Bárbara en San Antonio de Pajén, Suripá ni los de la “carretera negra”. De tal manera que los habitantes de Santa Bárbara tenían que desplazarse a la capital, Barinas para los bautizos, matrimonios y otras celebraciones eclesiásticas. La Catedral de Barinas, en su advocación de Nuestra Señora del Pilar de Zaragoza (Navarra, España) data de la época colonial española entre 1770 y 1780, es una joya patrimonial.

Deducimos por las propias palabras de Manuel, que tuvo “una infancia humilde pero muy bonita, jugando en las fincas, comiendo frutas y bañándose en los ríos” lo cual era propio de los niños llaneros. Desde su infancia era aficionado a la música propia del llano y a las rancheras mejicanas, las cuales se oían predominantemente en todos los radios de aquella época.

Esta confesión revela que, Manuel como muchos niños del campo y los que vivíamos en el interior del país en esa época, no disponía de juguetes modernos. En esos ambientes, los juguetes eran rudimentarios fabricados por los mismos niños, como los trompos hechos de madera, los carritos de latas arrastrados con una cabuya, y quizás disponían de algunas metras que traían de las ciudades más modernas y cercanas cuando había carreteras o los llamados “caminos reales”. Usualmente, cuando los niños vivían

cerca de ríos, manantiales, pozos o lagunas, ellos se bañaban y jugaban en el agua como lo describió Manuel, de tal manera que estos niños aprendían rápidamente a nadar. Algunos niños tenían caballos o montaban burros para desplazarse.

Sin embargo, ya para la época de Manuel, aparecieron las bicicletas en Barinas. Era un niño que le encantaba andar en bicicleta con sus amigos. Obtuvo una de ellas de marca Benotto, cuando se ganó un premio por haber llenado un álbum de barajitas de los próceres de Venezuela. Las bicicletas de esa marca eran famosas, habían llegado a Venezuela a mediados de 1948.

Una vez terminados sus estudios de primaria, sus padres buscando una mejor calidad de vida como nos refiere su hijo Jorge, se mudaron a la capital (Barinas), donde Manuel comenzó sus estudios de Bachillerato en el Liceo O'Leary. Posteriormente, en 1955, cuando él contaba con 15 años, su familia decide mudarse a Los Teques, ciudad del Estado Miranda, donde completó sus estudios de bachillerato en el Liceo Francisco de Miranda, en 1958. En este plantel, Manuel, se destaca como uno de los mejores estudiantes, mereciendo el apodo de El 20-20, que le colocaron sus compañeros de estudio. El mismo Manuel contaba que, cuando su profesor de Física Rafael Ortuño Suárez, basado en su facilidad para esta materia, le aconsejó: ahora Manuel, deberías estudiar Ingeniería, Física o Matemática, a lo que él le contestó, muy firme y decidido: "Seré médico" (8).

En 1961, Manuel comienza a estudiar Medicina en la Universidad Central de Venezuela. Durante sus estudios, Manuel se destaca como un estudiante brillante, obteniendo cuatro diplomas de excelencia con 19 y 20 puntos de calificación en las materias de: Bioquímica, Medicina I, Farmacología y Toxicología y Medicina IV. Se graduó de Médico Cirujano en el año 1968, de manos del rector Dr. Jesús María Bianco y en 1979, obtuvo el Título de Doctor en Ciencias Médicas.

Algunos aspectos de su personalidad

Llanero honorable y ejemplar desde todo punto de vista, pero, ante todo, el Dr. Manuel fue, un buen hijo, esposo, yerno, padre y abuelo.

En principio, siempre colocó su familia en el primer lugar de sus afectos y actividades. Una anécdota que nos recuerda su hijo Jorge, ilustra ampliamente la grandeza y generosidad de la personalidad de Manuel. Cuando apenas se graduó de Médico, comenzó a trabajar en diferentes centros de salud y con la participación de su hermano José Ramón, pudieron ahorrar el monto que costaba una casa en la California Sur en Caracas, para alojar a sus padres y hermanas.

Cuando se enfermó su suegra, Manuel estuvo permanentemente pendiente de su recuperación y pedía oraciones por ella. Esta actitud la pude comprobar personalmente con las constantes llamadas telefónicas que me hacía, para compartir conmigo su dolor y preocupación, la cual aumentó cuando la señora falleció (9).

El Dr. Enrique Santiago López Loyo, presidente de la Academia Nacional de Medicina, lo describe como lo vimos siempre nosotros, sus amigos y conocidos: colaborador, dispuesto siempre a trabajar, con una extraordinaria hoja de vida científica. Su trabajo al frente de la Gaceta Médica de Caracas, marcó huella y dejó un gran legado. El Dr. López consideró que tuvo la fortuna de "conocer en la Academia Nacional de Medicina a este hombre afectuoso". En efecto, el Dr. Velasco era proverbialmente afectuoso, lo que lo diferenciaba de muchos de nuestros colegas.

El Dr. Velasco era solidario, con un espíritu de servicio y entrega. Generoso al compartir sus conocimientos, entregar su amistad y buscar la proyección de sus colegas. Además, era sumamente agradecido. Yo recordaba sus palabras de elogio y agradecimiento que expresaba sobre el eminente internista, Dr. Rafael Muci-Mendoza, quien, según su relato, le había salvado la vida cuando se le presentó una grave complicación yatrogénica. En esta circunstancia, generoso y discreto, no nombraba el galeno causante de su enfermedad por mala praxis.

Según la mayoría de sus amigos fue fiel, sincero y abnegado. Su amistad siempre fue invaluable. No fue una persona envidiosa; reconocía el valor moral y académico de sus colegas. Su temperamento era alegre, jovial, abierto a las alabanzas y ajeno al comentario amargo y desagradable. En una entrevista realizada a varios amigos de Manuel, la cual fue publicada, se puede evidenciar la multitud

y variedad de elogios que emitieron los Drs: Augusto Campos, Freddy Contreras, Honorio José Silva Alvarado, Oswaldo Carmona, Igor Morr García, Rafael Muci Mendoza, Salvador Pluchino, Oscar Aldrey, Lilia Cruz, Henry Collet, Juan A Yabur, Leopoldo Briceño-Iragory, Alicia Ponte Sucre, Harry Acquatella, Valmore Bermúdez, Juan B De Santis, Carlos M Ferrario, Bernardo Rodríguez-Iturbe, Rafael Hernández Hernández, José Antonio O'Daly Carbonell, Luis Alcocer, Gianfranco Parati, Ronald Evans, Minofa C Prieto, Lorena Cudris Torres, José Ramón Poleo, Claudio Ferri y Claudia Blandenier de Suárez, entre muchos otros (10).

Testimonios de recuerdo personales

Hace más de 50 años, conocí, a Manuel Velasco a través de mi esposo José Ángel Suárez Rengifo, quien en aquel entonces era presidente de la Comisión de la “Revista Médica Acta Médica venezolana”, órgano del colegio de Médicos del Distrito Federal. A partir de este momento, mantuvimos una estrecha comunicación debido a su actitud abierta y amigable. Posteriormente, me llamó para colaborar con la Revista de la Facultad de Medicina y pude comprobar sus cualidades organizativas. Una de ellas era su puntualidad, la revista se publicaba regularmente. Por otra parte, siempre me motivaba para publicar mis trabajos sobre Patología Cardiovascular. Un hecho inolvidable sucedió recientemente, cuando nosotros, nuevamente reunidos en la Academia Nacional de Medicina, Manuel se ocupó que yo realizara la semblanza de mi promoción de médicos del 63, de la cual estuvo atento para su publicación hasta el último momento de su vida, aun estando enfermo, varios días antes de fallecer, actitud que considero heroica (11).

Manuel coleccionista

Como relatamos anteriormente, en su adolescencia, Manuel, se ganó una bicicleta cuando llenó su álbum de “barajitas”. Las barajitas comenzaron a venderse en quioscos y librerías del país, en la década del 50. El álbum de Manuel contenía las barajitas de todos los próceres y de las batallas más famosas de la Independencia Venezolana, con las cuales

se narraban las peripecias de esta gesta. Las barajitas se consideraban un medio importante para la enseñanza histórica del país a los niños. Los niños intercambiaban cromos para completar los álbumes y al mismo tiempo aprendían los temas que se exhibían. Manuel, recordaba que le costó mucho conseguir la barajita de Pedro de la Trinidad León de la Torres y Arrieche (militar caroreño, independentista a las órdenes del Libertador), para ganarse el premio que consistía en la bicicleta. En este relato, constatamos que ya a temprana edad, Manuel, mostró ser poseedor de un temperamento competitivo, tenaz y con ganas de progresar.

La afición por las colecciones continuó durante toda su vida. El Dr. Velasco fue un coleccionista numismático de monedas antiguas, no solo de nuestro país, sino también de monedas extranjeras.

Según su amigo César Contreras, el Dr. Velasco perteneció a La Orden Exhibís, Asociación de Escritores del Estado Miranda (1985). Esta afirmación significa que era, poseedor de libros raros y valiosos de medicina entre otros, los cuales fueron sellados con escudo de la orden de Santo Domingo colocado sobre las tapas de la encuadernación en su biblioteca en ExLibris (12) (Figura 4).

Vida profesional

Ingreso a la Facultad de Medicina

La vocación docente del Dr. Velasco se manifestó tempranamente, cuando ingresó en La Facultad de medicina en calidad de preparador en la Cátedra de Farmacología de la Escuela de Medicina Luis Razetti, bajo la jefatura del Dr. Alfonso Jacir, en los años 1967-1968, donde se destacó por su responsabilidad, eficiencia y espíritu de trabajo en todas sus labores (13).

En 1968 se presentó como instructor interino por concurso de credenciales (1968-69) en la Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina José María Vargas y Hospital Vargas. En ese mismo hospital, fungió como Profesor del Curso de posgrado de Psiquiatría (1968) y al año siguiente, fue Profesor del Curso Farmacoterapia (1969).



Figura 4. **A.** Grupo escolar de Santa Bárbara de Barinas, "Márquez del Pumar. **B.** Liceo O'Leary de Barinas (capital). **C.** Imagen de las barajitas. En el recuadro foto de Pedro de la Trinidad León de la Torres y Arrieche. **D.** Liceo "Francisco de Miranda" de Los Teques (Edo. Miranda). Fotografías de Google.

Durante su desempeño, no solo se dedicó a la docencia sino también a la investigación y fue ascendiendo puntualmente según el Reglamento de la Facultad. En 1970, ascendió a la categoría de Profesor Asistente a dedicación exclusiva y la prueba de capacitación pedagógica fue presentada al año siguiente. Es de hacer notar, que además de las actividades docente, comenzó en esa época a publicar trabajos de investigación experimental.

A pesar de sus actividades docente en la Cátedra de Farmacología, el Dr. Velasco se desempeñó como interno residente y como médico suplente del IVSS en el Hospital Policlínico de Los Teques en 1968, ciudad donde vivía. También fue interno permanente en la Maternidad "Concepción Palacios" entre 1957-1968.

Estudios de especialización en el extranjero

En el año 1970, el Dr. Velasco solicita un permiso para cursar estudios de posgrado en Estados Unidos de América. De tal manera que obtuvo una beca del CONICIT para realizar estudios de internado de Medicina interna con énfasis en Farmacología Clínica cardiovascular, (*Clinical Pharmacology Fellowship*), durante tres años. (01-07-71 al 31-12-74).

El Dr. Velasco realizó estos estudios primero, en el *Hahnemann Medical College and Hospital, Philadelphia, PA.* desde julio 1971 a junio de 1972, bajo la supervisión del Dr. John Nodine. Durante este período de tiempo realizó dos cursos, uno avanzado de Bioestadística y otro curso de Radioisótopos en la *Oak Ridge Associated Universities, Tn.*

Enseguida, completó estos estudios con un *Fellowship* en Medicina interna (Farmacología clínica) en la Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, de Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América (*Medical College and Hospital, Emory University School of Medicine*) desde julio de 1972, hasta diciembre de 1974 (Figura 5).

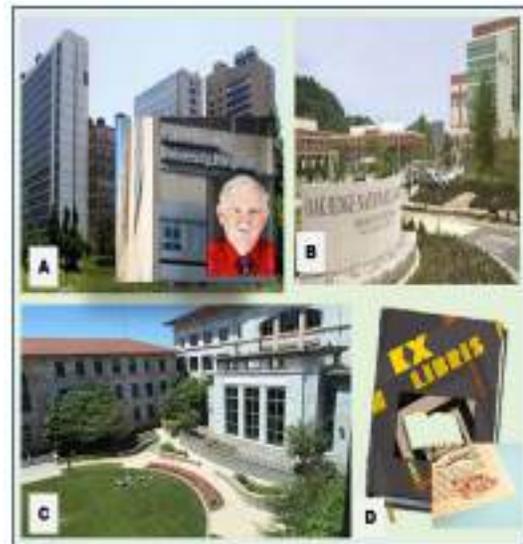


Figura 5. Fotografías de las instituciones donde Manuel realizó estudios de posgrado. **A.** El Hahnemann Medical College y Hospital. Philadelphia. En el recuadro: Profesor John Nodine. **B.** El Oak Ridge Associated Universities, TN. **C.** Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, Atlanta, Georgia. **D.** Orden EX LIBRIS.

Posteriormente, el Dr. Velasco completó sus conocimientos en Farmacología Clínica en el *Royal College of Physicians* de Edinburgo, UK Escocia, Reino Unido (1991).

Actividades docentes, de investigación y administrativas

El Dr. Velasco, reingresó en la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Escuela de Medicina Vargas, el primero de enero de 1975. Desde entonces los campos de sus investigaciones fueron la diabetes, la hipertensión arterial y sobre todo en sus aspectos terapéuticos. En 1978, asciende a la categoría de Profesor Agregado, presentando su trabajo de investigación intitulado “Efectos cardiovasculares y renales de la Dopamina y de la L-alanildopamina (ABBOTT 37301) en pacientes con hipertensión arterial esencial”. Para la misma época obtuvo por reconsideración de la Comisión de Credenciales, la categoría de Profesor Asociado a dedicación exclusiva, hasta alcanzar el escalafón de Profesor Titular a partir de 1983. El trabajo presentado para este último ascenso, se tituló: “Estudio farmacológico de la mediación química de la cicatrización de las heridas de la rata”.

En 1979, obtuvo el Doctorado en Medicina en la Universidad Nacional del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia. Su Tesis versó sobre los “vasodilatadores en la hipertensión arterial”, tema que escogió principalmente para sus investigaciones posteriores. Desde 1987, ocupó el cargo de jefe la Cátedra de Farmacología. El 12 de mayo de 1993, fue designado jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas de la Escuela José María Vargas, hasta 1997. Luego en el mismo año, ocupa nuevamente la jefatura de la Cátedra de Farmacología hasta el año 2003, cuando fue nombrado Coordinador General de la Facultad de Medicina (2002-2005).

En 2005, solicitó al Decano su jubilación, cumplidos 37 años de servicios activos en esta Institución según la relación de Cargo y Tiempo de servicio de la Dirección de Personal y Documentación de la Facultad de Medicina. Acogido a las normas de Permanencia el 21 de junio de 1999.

Al término de sus actividades profesionales, como el mismo lo expresó, consideraba que el ejercicio médico lo había hecho “un hombre feliz” y podríamos añadir: plenamente realizado en todos los sentidos, un hombre que, como él, supo valorar la vida, el tiempo y los dones que Dios le había concedido (14).

Otros cargos honoríficos

En el Hospital Vargas, el Dr. Velasco desempeñó varios cargos con gran eficacia. Desde 1976, ocupó los cargos de: Médico Adjunto del Servicio de Cardiología y el de Médico Adjunto de la Unidad de Hipertensión. También para la misma época, se encargó de la Dirección de la Unidad de Farmacología Clínica y en 1985, fue nombrado director de la Unidad de Hipertensión entre muchos otros galardones merecidos por su labor incansable y eficaz. Desde el año 2002, fue nombrado director de la dirección de la Unidad de Farmacología Clínica Cardiovascular y Respiratoria de la Escuela de Medicina Vargas.

Como investigador ocupó el nivel más alto que otorga nuestra universidad en el Sistema de Promoción al Investigador (PPI), donde ocupó el último nivel como miembro Nivel III. En 1992, el Dr. Velasco tuvo el honor de ocupar la Secretaría Técnica de este importante organismo universitario.

Sociedades médicas

Como menciona el Dr. Contreras, el Dr. Velasco ha sido miembro de casi 30 Sociedades Médicas nacionales e internacionales, donde muchas veces se desempeñó como presidente o vicepresidente de innumerables Congresos médicos entre otras actividades similares. Perteneció a la Asociación Médica Americana USA, desde 1974; a la *American Association for the advancement of Sciences* y a la *World Medical Association*; a la Sociedad Venezolana de Cardiología; al Colegio Médico de Costa Rica, 1979; a la Sociedad de Cardiología de la República Dominicana, 1980; a la Sociedad Interamericana de Farmacología Clínica y Terapéutica; a la Fundación Procardias, Montevideo Uruguay 1990, y la Sociedad de Cardiología de Guayaquil,

Ecuador en 1991. En Venezuela también perteneció a la Sociedad Venezolana de Geriátrica y Gerontología; a la Asociación Venezolana para el avance de la Ciencia (ASOVAC) y a la Sociedad Venezolana de Farmacología.

Condecoraciones y Premios

El Dr. Velasco como lo mencionamos anteriormente, se destacó como un profesional de la medicina, lo que le valió recibir galardones en más de 20 ocasiones. Fue acreedor de varios Premios y condecoraciones como: La Orden Guaicaipuro (Primera Clase), Concejo Municipal del Distrito Guaicaipuro, Estado Miranda (1985); Orden “Universidad Central de Venezuela”, Consejo Universitario Asamblea Legislativa del Estado Miranda (1986); Orden “Roque Pinto”; (1986); Orden Leonidas Monasterios en su única clase, Asamblea Legislativa, Estado Miranda; Orden Teófilo Moros, Gobernación del estado Miranda; Orden al Mérito en el Trabajo, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (Primera Clase)(1993); Orden José María Vargas, Universidad Central de Venezuela (Primera Clase) (1996); Orden Cecilio Acosta, Gobernación, Estado Miranda (Primera Clase) (1997); Orden Honor al Mérito de la Gobernación del Estado Miranda(1997); Orden Francisco de Venanzi, Universidad Central de Venezuela, (1998); Orden Dr. Humberto Fernández Morán (Primera Clase (2000) y la Orden General en Jefe José Laurencio Silva, Alcaldía de Tinaco, Estado Cojedes (2001).

Entre otros galardones se distinguen varios nombramientos distinguidos: el de “Visitante de Honor” de la Gobernación del Estado Zulia; “Presidente honorario vitalicio” de la Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéuticas (2001).

En 2012, el Dr. Velasco obtuvo el “Premio Nacional de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela” y el mismo año, el “Premio Fundación Juan Alberto Olivares de ACFIMAN”, el cual se otorga anualmente a científicos venezolanos o extranjeros, cuyos logros originales y sobresalientes en el área de su competencia, hayan resultado de importancia, significación y proyección y redundando en un

mejor conocimiento de las ciencias médicas o del bienestar universal.

Publicaciones

Fueron de su autoría 340 trabajos internacionales en revistas indexadas, la mayoría de ellos publicados en la revista *Journal Human Hypertension* y en, *la American Journal of Therapeutics* entre otras de la misma naturaleza. Se mencionan: *Diabetes and hypertension physiopathology and therapeutics; Hypertension in seven Latin American cities: the cardiovascular risk factor multiple evaluation in Latin America (CARMELA) study; Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension; Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension; Metabolic syndrome: treatment of hypertensive patients.* También conjuntamente con el Dr. Luis Manuel Hernández V, publicó un Manual de Hipertensión para médicos (Ed. Mac Graw-Hill Interamericana) (15).

CONCLUSIONES

Escribí la semblanza, de mi amigo, colega y compañero de la Academia Nacional de Medicina, estimulada por un sentimiento de afecto y de deber moral. Su fallecimiento inesperado dejó en mi alma, un gran dolor, como el que se siente por la pérdida de un ser querido. Tampoco, no podía dejar que su actuación en nuestro gremio, pasara desapercibida, aunque ya varios de sus amigos, especialmente el Dr. Contreras y la Dra. Villar, se habían ocupado de publicar varios aspectos importantes de su vida personal y profesional. Con la ayuda de su hijo menor, el abogado Jorge Luis Velasco Villegas, quisimos darle a su semblanza, un nuevo enfoque, basado en las circunstancias políticas y sociales de la época de su infancia y adolescencia, las cuales le dan más valor a su actuación como científico. También, se hizo hincapié en sus aportes personales culturales como coleccionista de libros antiguos y como numismático del estado Miranda. Los hombres como Manuel demuestran que las circunstancias difíciles de la infancia, como la que sufrieron muchos llaneros de nuestro país de aquella

época, no son un impedimento para progresar en la ciencia, artes, etc. Al contrario, muchas veces son un estímulo grande para demostrar que independiente del ambiente externo, es la grandeza espiritual del sujeto, que lo levanta continuamente.

Otro gigante de nuestra medicina, el Dr. Juan José Puigbó García, también fallecido decía que, en la década del 50, se instaló por primera vez en el país, la bomba de cobalto, época que correspondía al nacimiento de Manuel, y ahora, en el momento histórico de su muerte, existe una profunda crisis en Venezuela. Crisis que afecta profundamente la asistencia médica que ha llegado a la clausura de servicios especializados como los relacionados con los problemas cardiovasculares, tema de las investigaciones de nuestro homenajeado (16,17).

Los últimos años de su vida, Manuel Velasco, estuvo muy atareado en la edición de la Gaceta Médica de Caracas, como lo mencionamos anteriormente en este relato. La muerte lo sorprendió en plena actividad, cuando se iba a publicar el número cuatro (4) del volumen 129 de 2021 de esta revista.

Verdaderamente, el Dr. Velasco deja una huella permanente en nuestro gremio médico y entre sus colegas de la Academia Nacional de Medicina.

Agradecimiento

Al Abog. Jorge Velasco Villegas, sin cuya colaboración hubiera sido imposible relatar los aspectos más personales de su padre, el Dr. Manuel Velasco.

A la Abog. Mervin Ortega Díaz de Guerra, Asesora Jurídica de la UCV, quien proporcionó los datos del expediente del Dr. Velasco para la elaboración de su trayectoria universitaria.

REFERENCIAS

1. Contreras Freddy. Editorial. Diabetes Internacional, [S.l.], v. 4, n. 2, sep. 2015. ISSN 1856-965X. Disponible en: <http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_di/article/view/9313>. Fecha de acceso: 07 june 2022.
2. Listre V. Dr. Manuel Velasco edita revista de Bentham Science. La Web de La Salud. Ago 5, 2020. Disponible en: <https://lawebdelasalud.com> > dr-manuel-velasco-edita-r..
3. Listre V. Dr. Manuel Velasco, gobernador por Venezuela de la Sociedad Interamericana de Hipertensión. Web de la salud. Disponible en: Dr. Manuel Velasco, gobernador por Venezuela ...<https://lawebdelasalud.com> > dr-manuel-velasco-govern.
4. Suárez CB. Comunicación personal.
5. Velasco VJ. Documento online dirigido a C Suárez. 28 junio 2022.
6. Tapia Contreras JL. Barinas y su medicina en tiempo pasado y presente. Imprenta y Publicaciones del Estado Barinas; 1970:7.
7. Arráiz Lucca R. Venezuela: 1830 a nuestros días. Presidencia del General Isaías Medina Angarita (1941-1945). En: La hegemonía militar tachirensis (1899-1945). Editorial Alfa. Biblioteca Rafael Arráiz Lucca O1. Ed. Arte. Venezuela. 2007.p.135-137.
8. Velasco VJ. Documento online dirigido a la Dra. Suárez. 16/junio/2022
9. Suárez CB. Comunicación personal.
10. Villar Listre V. Se nos ha ido el Dr. Manuel Velasco, un médico que vivió para servir. La Web de la salud. Disponible en: <https://lawebdelasalud.com> > se-nos-ha-ido-el-dr-manuel..
11. Suárez C, Herrera GL, Marcano R, Cevallos GJL, Blanco RC, Moreno Brandt L. Promoción de médicos y cirujanos “Bicentenario de los estudios médicos Dr. Lorenzo Campins y Ballester”, 1963. Algunas anotaciones. Gac Méd Caracas. 2021;129(4):996-1011.
12. Contreras C. Editorial AVFT. Arch Ven Farmacol Terap. 2012;3(4)71.
13. Jacir AR. Constancia. UCV. Cátedra de Farmacología. Sello y firma. 10-07-1968. En: Expediente docente del Dr. Manuel Velasco Pernía. Facultad de Medicina.
14. Listre V. Dr. Manuel Velasco: El ejercicio médico me ha hecho un hombre feliz. La Web de la Salud. Ago 9 2021. Disponible en Velasco M. Editorial. Arch Ven Farmacol Ter. 212;31(4). ISSN 0798-0264.
15. Acosta MJ, Velasco PJ. Editorial Rev. Latinoamericana de Hipertensión. 2012;8(4).
16. Pimentel O. Disponible en: www.el-nacional.com. noticias. Sociedad.
17. Suárez C. Dr. Juan José Puigbó, Premio a la Excelencia, Mención Nacional: Semblanza. Gac Méd Caracas. 2014;120:59-67.

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: Julio – Septiembre 1922

Al cumplirse la primera quincena de julio de 1922 se publica el acto de Conmemoración del Décimo Segundo Aniversario de la Academia Nacional de Medicina realizado el 9 de julio de ese año. Es el Año XXIX y el Número 13 de la Gaceta Médica de Caracas. En este acto se presentó el resumen de los trabajos de la Academia Nacional de Medicina durante el período bianual 1920-1922. De igual manera se hizo la proclamación de los temas para los certámenes de los Premios Pasteur, Vargas y Rísquez de los años 1922, 1923 y 1924. El discurso de orden finalmente fue pronunciado por el Dr. Francisco A. Rísquez. En total fueron 47 los trabajos presentados en esos dos años de actividad institucional y 39 memorias científicas en el mismo período. Se hace un homenaje sentido a los Académicos fallecidos en estos últimos dos años, quienes fueron los Dres. Rafael Villavicencio, Alfredo Machado (Figura 1), Manuel Ángel Dagnino y Francisco Eugenio Bustamante. Destaca el comentario escrito sobre el Dr. Alfredo Machado, cuando se le describe como un hombre con una clara visión del médico en la sociedad humana, que será recordado como “un médico honorable

e ilustrado, que, sin abandonar el camino de la dignidad, alcanzó fama, popularidad, respeto, admiración y bienestar económico” (1).

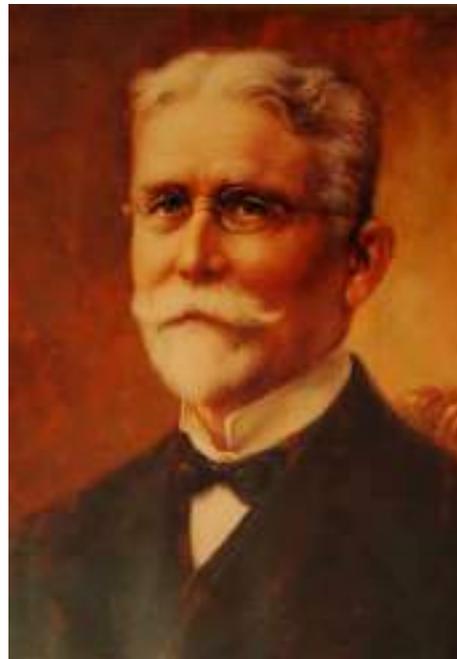


Figura 1. Dr. Alfredo Machado (1848-1920).

ORCID: 0000-0002-3455-5894

El 31 de julio se publica el número 14 del año, donde se lee un homenaje al Dr. Bernardo Herrera Vegas (Figura 2), fallecido en 1915, con develación de su efigie en el seno de la institución. Destacan su especialidad como obstetra con un desempeño excepcional en sus labores hospitalarias y docentes. Describen sus virtudes con expresiones que destacaron a este gran profesional: “Por la mano y el cerebro fue Herrera un distinguido cirujano, que trabajaba con esmero, gusto, limpieza y corrección, con técnica minuciosa y exacto conocimiento de las regiones anatómicas, como palmariamente lo prueban sus éxitos cuando sustituyó al Dr. Pablo Acosta Ortiz en las salas quirúrgicas del Hospital Vargas” (2).



Figura 2. Dr. Bernardo Herrera Vega (1862 - 1915).

En el número 15 se puede apreciar el análisis sobre “Parálisis doble de los rectos internos con oftalmoplejía interna total” a cargo del Dr. L. López Vilorio. Describen que, si un trastorno cualquiera altera el equilibrio muscular determinando una desviación de los ejes ópticos, los ejes de impresión de ambos ojos no terminan más en puntos retinianos idénticos, siendo que el punto retiniano que determina la impresión es

localizado diferentemente por cada ojo, y hay una falsa imagen que corresponde al ojo desviado.

Otro trabajo que encontramos es uno que trata la “Incompetencia de la válvula ileocecal, descubierta por los rayos X” presentado por el Dr. Rafael González Rincones (Figura 3). Realiza un análisis de una publicación internacional que describe que la válvula ileocecal no falta en ningún animal vertebrado, también que puede ser generada incontinencia mecánica sobre ella con métodos de tracción física. Señala que en pacientes constipados permite el paso de contraste en una sexta parte de los sometidos a la prueba. Se mantiene la incompetencia valvular una vez establecida. Concluyen que la causa más frecuente de la incompetencia de la válvula ileocecal es el estancamiento fecal en la primera porción del colon producidas por contracciones espasmódicas o adherencias en el tramo terminal colónico (3).



Figura 3. Dr. Rafael González Rincones (1885-1958).

El número 16 del año 1922 publicado el 31 de julio, trae consigo el tema “Tratamiento de la sífilis por el Bismuto” con la presentación del Dr. Luis Razetti. Describe el uso experimental

exitoso del bismuto conjugado al potasio, a través de uso intramuscular. Para octubre de 1921 se anunció el uso en humanos, estableciendo que las dosis de tartrobismutato hacen desaparecer las treponemas del chancro, desde la segunda inyección y con rápida cicatrización. Describen que hay efectividad también con este tratamiento para las lesiones de sífilis secundaria al igual que mejora la sintomatología general de cefalea y dolores óseos.

En otro aparte de la publicación se identifica la discusión del tema “Pneumonía muy grave en una gestante de seis meses, curada con un absceso de curación” presentado por el Dr. Juan de Dios Villegas Ruíz (Figura 4). Notifican el caso de una embarazada con neumonía tras una afección gripal que se complicó. Presentó dificultad respiratoria, fiebre, expectoración y accesos de tos, cuadro clínico que se agravó con el paso de los días. Se le aplicó la técnica de “absceso de fijación”, el cual consistía en un método de tratamiento, abandonado hoy en día, de ciertas infecciones que consistía en provocar, por inyección subcutánea de esencia de trementina, un absceso con el fin de recoger los microbios responsables de la infección. Al noveno día de la terapia inició la mejoría clínica de la paciente, lo cual permitió alcanzar un embarazo a término sin riesgos atribuibles (4).



Figura 4. Dr. Rafael González Rincones (1868-1928).

El 15 de septiembre se publica el número 17 del año. Inicia con el análisis del Dr. Emilio Conde Flores. Se trata del uso de la “pituitrina”, nombre dado a los extractos del lóbulo posterior de la hipófisis o glándula pituitaria, para el tratamiento de las hemorragias por amigdalectomías. Presenta las conclusiones de la Asociación Médica Británica del 21 de julio de 1921 en relación con el tema. Proponen varias alternativas terapéuticas como el lactato de cal, el suero de caballo para la coagulación, el suero de sangre humana en inyección subcutánea y lo último como propuesta el uso de la “pituitrina” en inyección subcutánea quince minutos antes de la cirugía, con acción vasoconstrictora por 24 horas. Manifiesta que desde marzo de 1922 se comenzó la aplicación de esta terapia. Presentó 15 casos de pacientes intervenidos con la aplicación de este “novedoso” tratamiento, demostrando el efecto de escasa o nula hemorragia en cada procedimiento, definiendo una alternativa de gran efectividad con ningún efecto colateral importante hasta ahora informado (5).

Para el cierre del mes de septiembre en el número 18 de la Gaceta Médica de Caracas, se reseña un homenaje póstumo al Dr. Arturo Ayala (Figura 5), fallecido el día 11 del mes de la publicación. Lo describen como un médico de aquilatada trayectoria, de gran precisión

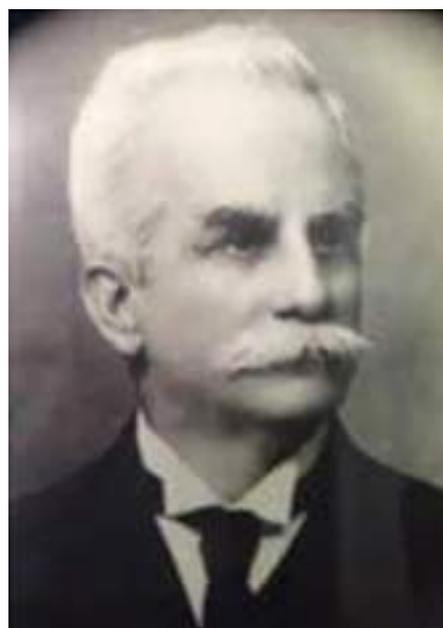


Figura 5. Dr. Arturo Ayala († 1922).

diagnóstica, acertado en sus indicaciones terapéuticas y quien presidió la Academia Nacional de Medicina, en el período próximo pasado. Fue un auténtico médico de familia, comprometido con sus pacientes (6).

Hace 50 años: Julio – Septiembre de 1972

En su edición del año LXXX, la Gaceta Médica de Caracas en sus números 7 y 8 trae un interesante trabajo sobre la “Exploración de la Patología pulmonar con isótopos radiactivos. La gammagrafía pulmonar. Presentación de 130 casos”. Este trabajo estuvo liderado por el Dr. Gustavo García Galindo (Figura 6). A todos los casos presentados se les practicaron 131 gammagrafías pulmonares, por diversas indicaciones, siendo la más frecuente la sospecha de embolia pulmonar. Este procedimiento tiene características de inocuidad, de curso incruento y de técnica sencilla. Pero su indicación tiene poca utilidad en tuberculosis o abscesos pulmonares, con excepción en el carcinoma de localización central donde exista invasión de una rama importante de la arteria pulmonar, que pueda dar una zona de hipoperfusión en su territorio de irrigación.



Figura 6. Dr. Gustavo García Galindo (1918-1997).

En la siguiente edición que incluye los números 9 y 10 del año, encontramos una comunicación del Dr. Esteban Garriga Michelena con el título

de “Laringectomía glótica conservando las funciones respiratoria y fonatoria”. Describe que la laringectomía glótica como procedimiento tolerable al paciente ofrece una posibilidad de reseca toda la glotis sin sacrificar la totalidad de la laringe y conservar además las funciones respiratoria y de fonación del órgano. Se debe a que las cuerdas vocales verdaderas afectadas por tumor pueden ser funcionalmente compensadas por las cuerdas vocales falsas o bandas ventriculares al ser reubicadas en las apófisis vocales de los aritenoides (8).



Figura 7. Dr. Esteban Garriga Michelena (1924-2001).

Hace 25 años: Julio – Septiembre de 1997

El volumen 105 en 1997 de la Gaceta Médica de Caracas en el mismo período considerado, publica un trabajo encabezado por el recordado Expresidente de la Corporación Dr. José Enrique López (Figura 8). Trata sobre la “Evaluación metabólica de diabéticos no-insulino dependientes hospitalizados mediante glicemia, hemoglobina glicosilada y hemoglobina A1C”. El objetivo fue conocer la utilidad de la determinación de estos tres parámetros para la evaluación del control en pacientes diabéticos no-insulino dependientes,

ingresados en el Hospital Central de Valencia. Fue una muestra de 40 pacientes en estudio prospectivo, evaluados de junio a agosto de 1994, 20 en representación de cada sexo. Determinaron un mal control en el 82,5 % de los pacientes, aceptable en el 10 % y solo considerado como un buen control en el 7,5 % de la totalidad de los pacientes. La hemoglobina A1C fue mayor en sus niveles en pacientes complicados con coma hiperosmolar, pie diabético o infecciones asociadas. Consideran clave la aplicación de controles trimestrales tanto con hemoglobina glicosilada como con la A1C (9).

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(13):151-162.
2. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(14):163-174.
3. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(15):175-186.
4. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(16):187-198.
5. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(17):199-210.
6. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(18):211-222.
7. Gaceta Médica de Caracas. 1972;80(7-8):342-459.
8. Gaceta Médica de Caracas. 1972;80(9-10):460-668.
9. Gaceta Médica de Caracas. 1997;105(3):301-450.



Figura 8. Dr. José Enrique López (1934 -2012).

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

Nota explicativa

La situación de aplicación del distanciamiento social o cuarentena decretada por las autoridades del estado venezolano por la disrupción de la pandemia producida por el agente viral perteneciente a la familia de los coronavirus, conocido de forma genérica como la infección por la COVID-19 y técnicamente como SARS-CoV-2, hizo imposible que en este período que se inicia desde el día 12 de marzo de 2020, nuestra Academia Nacional de Medicina pudiera retomar sus actividades en su sede corporativa, por lo que transcurrido un tiempo prudencial se acordó retomar las sesiones utilizando una aplicación electrónica que permitiera la realización de reuniones interactivas, por lo que desde el día 30 de abril de 2020, y utilizando las ventajas de la plataforma Zoom se reiniciaron las actividades por esta vía.

ORCID: 0000-0002-3455-5894

Individuo de Número, Sillón XXXI.

VIDA DE LA ACADEMIA

Presentación del documental “El camino del Guerrero”, por la Licenciada Martha Palma Troconis

En Sesión Ordinaria celebrada el jueves 14 de julio de 2022 se realizó la proyección y presentación del documental “El camino del Guerrero”, escrito y producido por la Licenciada en comunicación social, Martha Palma Troconis (Figura 1).

El documental dirigido por el realizador Héctor Palma, narra la historia de tres niños con diabetes tipo 1 (DT1) que son parte de la organización Guerreros azules: Nicole, Nellyanis y Dilberson, tres niños que viven diferentes realidades familiares, pero todos en circunstancias críticas dada la realidad que atravesamos actualmente en Venezuela.

En esta película vemos el lado duro de esta condición cuando la vida de un niño con DMT1 puede estar en peligro, si no posee los insumos y necesidades básicas de alimentación.

En octubre del año pasado se publicaron las nominaciones a los famosos Premios Emmy Suncoast Regional y la película fue reconocida en tres categorías: Dirección (Héctor Palma), Edición (Antonio Martín, César Kensen) y Motion Graphics (Pedro Lizardo, Juan Olmedillo).

Finalmente, en diciembre, se alzó con una de las tres nominaciones y ganaron como mejor edición.

Es un llamado de alerta y de sensibilización a la comunidad en general sobre esta condición que afecta a un buen número de niños, niñas y adolescentes, que, con el trabajo en grupo, organizados, pueden desarrollarse a plenitud, siempre que el Estado haga los aportes necesarios e imprescindibles y contando con la colaboración solidaria de las Organizaciones no Gubernamentales.



Figura 1. Licenciada Martha Palma Troconis.

Informes de Gestión Administrativa 2020-2022, presentados por el Dr. Huníades Urbina-Medina, Secretario Académico y la Dra. Lilia Cruz Rodríguez, Tesorera de la Junta Directiva.

En Sesión Ordinaria realizada el jueves 21 de julio de 2022 se presentaron los informes administrativos de la gestión 2020-2022, a cargo del Dr. Huníades Urbina-Medina, Secretario Académico y la Dra. Lilia Cruz Rodríguez, Tesorera de la Junta Directiva.

Se realizó una exposición detallada de las actividades ejecutadas en el período. Al terminar las dos presentaciones se sometió a la consideración de la Asamblea de Individuos de Número, siendo aprobados los informes por unanimidad.

Juramentación y Toma de Posesión de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina electa para el período 2022-2024

En Sesión Solemne celebrada en modalidad mixta presencial y virtual en el Paraninfo del Palacio de Las Academias, el jueves 28 de julio de 2022, se procedió a la Juramentación y Toma de Posesión de Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina electa para el período 2022-2024.

Se produce la apertura del acto a cargo del Presidente en funciones Dr. Enrique López-Loyo. Seguidamente se anuncia el Himno de la República Bolivariana de Venezuela por el Coro de Conciertos de la Universidad Central de Venezuela. Se realiza la lectura del Orden del Día y verificación del quórum por el Secretario Académico Dr. Huníades Urbina-Medina.

Continuando el acto se procede a la Entrega de Diplomas a Benefactores, que incluyen al Sr. José Joaquín González Gorrondona, Sucesión Lorenzo Mendoza Quintero, Fundación Vollmer en la persona de su presidente el Sr. Gustavo Julio Vollmer, Fundación Schnoegass en la persona de su presidente el Sr. Ernesto Blohm, Fundación Banco Venezolano de Crédito en la persona de su presidente el Sr. Joaquín Urbano. Recibe Sra. Mariangelina Socorro, Fundación Mercantil en la persona de su presidente el Sr. Gustavo Julio Vollmer, y finalmente Acumuladores Duncan en la persona de su Presidente el Sr. Silvano Gelleni y Sra. Alexandra Gelleni.

Luego de leídas la Resoluciones se produce la Imposición de Medallas Centenarias, a los designados, Dr. José Esparza Bracho, Arquitecto Mariela Ramírez, Dr. Héctor Archedera, Arquitecto Feliciano Reyna, Sr. Pablo Zambrano y el Dr. Rafael Badell Madrid, consultor Jurídico de nuestra corporación.

Seguidamente se procede al Discurso del Ciudadano Presidente Dr. Enrique López-Loyo, Presidente saliente, destacando los logros en beneficio de la institución a pesar de las dificultades de los tiempos de pandemia. Destacó “en el discurso de inicio de su gestión establecimos pautas para rescatar el valor de nuestras opiniones institucionales y esa estrategia se ha cumplido al retomar el ser una institución con presencia nacional, cuya opinión es escuchada y respetada

en los tiempos actuales. Nos enorgullece el haber contribuido al fortalecimiento de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, posicionada como un referente nacional e internacional y trascender en el mantenimiento de su plena vigencia después de cumplirse 118 años de su fundación. Deseo el mayor de los éxitos a los integrantes de la nueva Junta Directiva, quienes formalizan hoy el inicio de sus funciones administrativas y destaco el hecho histórico de ceder la máxima responsabilidad de la institución, por primera vez, a una representante de la mujer médico venezolana, la Presidenta, Dra. Isis Nezer de Landaeta a quien auguro el mejor desempeño en conjunción con el resto de su directiva”.

Seguidamente se produjo la Juramentación de la nueva Junta Directiva por el Dr. Enrique López-Loyo (Figura 2).



Figura 2. Juramentación de la nueva Junta Directiva para el Período 2022-2024.

A continuación, se realizó la Imposición de la Medalla de Expresidentes al Dr. Enrique López-Loyo, a cargo de la nueva Presidenta Dra. Isis Nezer de Landaeta, quien procedió a pronunciar su Discurso de Toma de Posesión. En el mismo destacó el hecho que por primera vez una mujer es electa para dirigir a la Academia Nacional de Medicina. Espera seguir contribuyendo con su nuevo equipo al engrandecimiento de la Corporación, con el acompañamiento de los doctores Huníades Urbina-Medina como Vicepresidente, Marco Sorgi-Venturoni como Secretario, Lilia Cruz en el cargo de Tesorera

y Guillermo Colmenares como Bibliotecario-Archivero (Figura 3).

Cumplida la agenda del día, la Presidenta dio por terminada la sesión.



Figura 3. Junta Directiva electa para el Período 2022-2024.

Foro de la Comisión de Puericultura y Pediatría: Alerta, Infancia y Adolescencia en máxima vulnerabilidad.

Conferencia 1: Suicidio en niños y adolescentes.

Ponente: Abel Saraiba, Psicólogo. CECODAP.

Resumen

El deterioro de las condiciones de salud mental de niños, niñas y adolescentes constituye una de las caras menos exploradas de la emergencia humanitaria que atraviesa el país; la cual se ha visto agravada por los efectos asociados a la pandemia por COVID-19. Se pasa de un 22 % de los casos con alteraciones del estado de ánimo en 2019 a un 39 % en 2020 y 2021. Asimismo, el riesgo suicida ha incrementado gradualmente año a año dejando en grave riesgo a los niños, niñas y adolescentes en un país que invierte menos del 1 % de su presupuesto en el área de salud en programas o servicios de salud mental.

Frente a un sistema de protección fragmentado y debilitado, así como profundos conflictos sociales y familiares se observa con preocupación

el estado actual de la salud mental de los niños en el país, la cual tendrá profundas implicaciones de cara al desarrollo de la nación.

Conferencia 2: Suicidio en niños y adolescentes.

Ponente: Abogado Carlos Trapani.

Resumen

Entre el mes de octubre a diciembre de 2021 se desarrolló una investigación sobre el reclutamiento de niños, niñas y adolescentes por el crimen organizado en Venezuela y, más específicamente, por la megabanda liderada por Carlos Luis Revette, alias Koki. El propósito de la investigación fue identificar y analizar los mecanismos de reclutamiento, sus causas y sus consecuencias. Las principales causas del reclutamiento de niños, niñas y adolescentes por la megabanda están relacionadas con la situación de precariedad socioeconómica en que viven. La inseguridad alimentaria, la deserción escolar y la violencia intrafamiliar son motivaciones recurrentes de la vinculación de niños, niñas y adolescentes con esta organización delictiva. En ese orden de ideas, el reclutamiento de menores de edad es principalmente forzado por las circunstancias y la violación de sus derechos humanos.

La incorporación de niños, niñas y adolescentes a la megabanda tiene distintos grados de vinculación, asociados a cargos y funciones que conforman un verdadero escalafón. Mientras más avanzan en la carrera más riesgo de muerte corren los menores de edad. Existen al menos cuatro grados de vinculación de niños, niñas y adolescentes a la megabanda de la Cota 905, El Cementerio y La Vega: los mandaderos, los gariteros, los traficantes y los malandros.

Una forma contemporánea de esclavitud. El fin último del reclutamiento de niños, niñas y adolescentes es la explotación, sobre la base del abuso de poder y la violencia y, en ese sentido, constituye una violación continua y concurrente de casi todos sus derechos: vida, integridad personal, libertad, educación, salud física y mental, a tener una familia y a no ser separado de ella.

El Estado venezolano ha calificado la vinculación de menores de edad con la megabanda como uso de niños, niñas y adolescentes para delinquir, de acuerdo con el artículo 265 de la Ley Orgánica de Protección de Niños, Niñas y Adolescentes. Desde Cecodap consideramos que este tipo de hechos deben ser reconocidos, investigados y sancionados como trata de personas, en los términos establecidos en el artículo 41 de la Ley Orgánica contra la Delincuencia Organizada y Financiamiento del Terrorismo.

El reclutamiento de niños, niñas y adolescentes por el crimen organizado es una forma contemporánea de esclavitud y una modalidad de trata de personas. La tipificación del delito de trata supone la actuación de un grupo de delincuencia organizada como sujeto activo y prevé las siguientes formas de cometerlo: promoción, favorecimiento, facilitación o ejecución. El reclutamiento de niños, niñas y adolescentes implica un mayor rango de actuación para las autoridades judiciales encargadas de calificar jurídicamente los hechos y ejercer el poder punitivo del Estado más eficazmente sobre todas las personas involucradas en el delito, habida cuenta, de las complejidades del crimen organizado, en términos de estructura y funcionamiento.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión ordinaria del jueves 07 de Julio de 2022

Preside: Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Conferencia: Tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca con los 4 fármacos indispensables.

Ponente: Dr. José Ramón Gómez Mancebo (Figura 4).

Resumen

La insuficiencia cardíaca es una entidad clínica que produce alta mortalidad que está alrededor del 50 % a los 5 años de seguimiento (1), es una

causa común de hospitalización y readmisión entre 30 % a 40 % en un año (2).

El síndrome de insuficiencia cardíaca en su clasificación de fracción de eyección deprimida (ICcFEd) requiere de tratamientos multimodales con la combinación de varias drogas que van a mejorar la sintomatología, pero sobre todo el pronóstico de los pacientes. En los últimos años han ocurrido grandes avances en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida mediante la introducción de drogas que extienden la sobrevida y reducen las hospitalizaciones. La principal vía de acción ha sido la modulación neurohormonal mediante la demostración de resultados en grandes ensayos clínicos con beta-bloqueadores (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM).

Históricamente los beta-bloqueadores aparecieron primero, pero su indicación en la insuficiencia cardíaca fue probada y aceptada posteriormente a la inclusión terapéutica de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, especialmente la enalapril (3) y el candesartan (4), respectivamente. Posteriormente fue demostrada la utilidad de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), la espironolactona (5) y la eplerenona (6), en insuficiencia cardíaca y simultáneamente los beta-bloqueadores más específicos (carvedilol (7), bisoprolol (8), metoprolol (9) y nebivolol (10), los cuales demostraron disminuir la morbimortalidad en insuficiencia cardíaca también. Más recientemente la inclusión en una sola molécula de valsartan (BRA) y sacubitril (inhibidor de neprilisina), conocido por su acrónimo en inglés ARNI, conformaron una nueva clase terapéutica (11). La última adquisición han sido los inhibidores del co-transportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2), empagliflozina (12) y dapagliflozina (13). De manera que estas cuatro clases terapéuticas: Beta-bloqueadores, bloqueadores de los receptores mineralocorticoides, ARNI y los iSGLT2 parecen haber sentado las bases del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca a través de su demostración de una marcada reducción en todas las causas de mortalidad general, en la

mortalidad cardiovascular, en todas las causas de hospitalización y en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, además de influir en la mejoría de la calidad de vida.

Los cuatro grupos terapéuticos mencionados deben iniciarse a bajas dosis y en la mayoría de los casos en pacientes estables. Pero hay estudios como el PIONEER-HF (14) en el que se demuestra que el uso de sacubitril/valsartan indicado poco tiempo después de una descompensación por IC, se asoció a una buena reducción de los valores de N-terminal-pro-brain-natriuretic peptide (NT-proBNP), (un marcador excelente del estado de insuficiencia cardíaca), rehospitalización por IC, muerte y necesidad de implante de dispositivos de asistencia ventricular.

Las altas dosis de estos medicamentos son más efectivas que las bajas, pero para llegar hasta ellas debe hacerse titulación por tolerancia, excepto para los iSGLT2 (15).

Comienzan a reportarse los resultados a largo plazo de uso de las combinaciones terapéuticas. Las dosis más altas de ARNi junto con el resto del tratamiento para IC producen mayor disminución de mortalidad y hospitalización. El uso de dos clases de drogas a dosis del 50 % o más de la dosis objetivo produce mejor resultado que una sola clase de drogas al 100 % de la dosis objetivo (16). Aún es temprano para la inclusión del seguimiento de pacientes con iSGLT2.

Hay muchos factores que influyen en sus indicaciones, sobre todo de los más recientes medicamentos y que pueden llevar a su baja prescripción y subutilización, que incluyen la fragilidad por la edad, la intolerancia hemodinámica (hipotensión, bradicardia), la insuficiencia renal, la hiperpotasemia, los costos y el difícil acceso y la inercia clínica (17-20).

Surge la pregunta sobre la efectividad combinada de los cuatro tipos terapéuticos mencionados. El tratamiento con los inhibidores SGLT2 fueron probados en los ensayos clínicos DAPA-HF (12) y EMPEROR-Reduced (13) en pacientes con insuficiencia cardíaca que recibían la combinación de iECA, BB y ARM. Sólo el 10 % de los pacientes incluidos en DAPA-HF (12) recibían ARNi, en los pacientes con y sin ARNi el resultado fue bueno. En el caso del EMPEROR-Reduced (13) los pacientes recibían ARNi en el 19,5 % de los casos, y también el resultado fue

igual de benéfico con y sin ARNi. Se plantea la duda de la necesidad de utilizar ARNi e iSGLT2 simultáneamente. Sin embargo, en el análisis como el de Vaduganathan y Januzzi (21), el uso de las 4 clases terapéuticas agrega una ganancia de 8,3 años libres de muerte cardiovascular o de hospitalización por insuficiencia cardíaca y 6,3 años adicionales de supervivencia comparados con la combinación convencional de iECA y betabloqueador.

En resumen, los médicos que dan tratamiento a los pacientes con ICcFEd tienen cuatro clases de medicamentos de uso simultáneo que favorecen el pronóstico. La evidencia sugiere que los pacientes con ICcFEd deben tratarse temprano con la combinación de las cuatro drogas. Faltan los resultados de los grupos de pacientes con insuficiencia cardíaca que con los 4 medicamentos demuestren la reducción de los puntos finales duros (muerte, hospitalización) para mejorar el pronóstico de esta patología.



Figura 4. Dr. José Ramón Gómez Mancebo.

Conferencia 2: La Biomicroscopía Ultrasónica (UBM) como herramienta diagnóstica en la Oftalmología.

Ponente: Dr. Sigfrido Miranda Sarabia.

Resumen

Conocida también por sus siglas en inglés UBM (Ultrasound Biomicroscopy) es una técnica diagnóstica no invasiva basada en la utilización de ultrasonido de alta frecuencia, capaz de captar imágenes de alta resolución que permiten la exploración y el estudio minucioso de los elementos que conforman el segmento anterior del globo ocular *in vivo*. Cuando la transparencia de los medios ópticos no permite la clara evaluación del segmento anterior o cuando es necesaria la exploración de zonas ubicadas detrás de estructuras no transparentes es allí donde cobra importancia esta singular herramienta diagnóstica.