



GACETA MEDICA

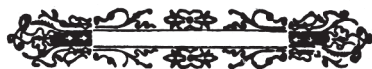
DE CARACAS

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° 4

Octubre - Diciembre 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 4

Octubre-Diciembre 2022

Í N D I C E

EDITORIAL

La Gaceta Médica de Caracas: una publicación biomédica que se fortalece con el tiempo
Enrique Santiago López-Loyo 681

ARTÍCULOS ORIGINALES

Índice electrocardiográfico en la dilatación de la raíz aórtica e hiperofia ventricular y una medida derivada del grosor de la pared torácica basada en Phi
José Ramón Lanz-Luces, Fernando Augusto Alves da Costa, Luís Fernando Escobar Guzmán, Juan de Dios Amachuy Alaca 685

Implementación de la gestión de seguridad y salud ocupacional para el estrés laboral entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19 en el Hospital General Regional De Daya, Makassar
Agus Efendy, Rafael Djajakusli, Masyita Muis, Atjo Wahyu, Healty Hidayanty, Apik Indarty 696

Análisis de las medidas de prevención de la transmisión de COVID-19 en personas con VIH-SIDA en el centro de salud pública de Jumpandang Baru, ciudad de Makassar
Adi Putra Pratama, Ridwan Amiruddin, Ansariadi, Nur Nasry Noor, Hasnawati Amqam, Masni 708

Niveles de metales pesados de plomo y cadmio en el pez Baronang del sur de Sulawesi, Indonesia
Muhammad Ikhtiar, Nur Ulmy Mahmud, Rezky Aulia Yusuf, Haeril Amir 721

Eficacia de charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños de un centro de salud en Chiclayo, Perú
Jorge Silva Fiestas, Víctor Hugo Díaz-Silva, Jorge Enrique Osada Lij 730

Capital psicológico y estrés académico en estudiantes de enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19
Edwin Gustavo Estrada Araoz 737

Experiencias de las madres en el proceso de alimentación con leche humana de recién nacidos en la unidad neonatal
Diana Marcela Díaz Quijano, Sergio Iván Agudelo Pérez, María José Maldonado Calderón, Edwin Fernando Díaz Gómez, Eduardo Tuta Quintero 745

Actitud y comunicación de los enfermeros acerca el reporte de incidencias sobre la cultura de seguridad del paciente en el Hospital General Regional Ende
Try Ayu Patmawati, Yoseph Woge, Anatolia K Doondori, Sisilia Leny Cahyani, Haeril Amir 753

Prevalencia de trastornos temporomandibulares y factores asociados en estudiantes de una universidad privada de Lima-Perú
Patricia Zevallos-Cabrera, Julio Céspedes-Martinez, Sergio Bravo-Cucci, Claudia María Sánchez-Huamash, Miguel Norabuena-Robles, Cesar Mauricio-Vílchez 759

Características de la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica en la población de Asia Central en altitudes bajas y altas Nurgul Toktogulova, Matthias Breidert, Roza Sultanalieva, Rustam Tuhvatshin, Altynai Kazieva	772
 ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Seguridad y salud en el trabajo, perspectivas metodológicas de investigación Diego Fernando Lotero Vasquez, Dany Rachit Garrido Raad, Marisol Ramírez Peña	781
Cardiopatías congénitas y su relación con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil: revisión sistemática de literatura Nubia Hernández-Flórez, Alvaro Lhoeste-Charris, Olena Klimenko, Maria José Orozco-Santander, Victoria Eugenia Gonzalez-Martelo, Maria Francisca Forero-Meza	791
COVID-19 y cerebro fetal: Afectación y secuelas Carlos Cabrera Lozada, David Martín Del Campo, Pedro Faneite, Jeiv Gómez, Carlos David Cabrera Figallo	805
Inmunodeficiencia y autoinmunidad en pacientes con la infección por COVID-19. Dos caras de una misma moneda Jenny V Garmendia, Alexis García, Claudia Valentina De Sanctis, Marián Hajduch, Juan Bautista De Sanctis	817
Sangre, incompatibilidad y audición Valentina Páez-Ruiz, María Paula Ortega-Ramírez, Luis Meza-Vides, Enna Beatriz Jaimes-Duarte, Ginna Pérez-Reyes, Diego Rivera-Porras	831
Manejo quirúrgico de la insuficiencia cardíaca crónica terminal: Experiencia del trasplante cardíaco en Venezuela Raúl Espinosa-Mejía, Eduardo Morales-Briceño	848
Obesidad y alteraciones en los huesos largos: Una revisión Daniela Botero-González	853
Probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento de la obesidad: Una nueva visión Alexandra Stefania Vizuela Sánchez, Rina Elizabeth Ortiz Benavides	862
Modelo de telesalud para mejorar el servicio de salud durante la pandemia de COVID-19 Nur Hidayah, Kristan, Nurul Magfirah Supu, Aulia Insani Latif, Haeril Amir	873
 CASOS CLÍNICOS	
Carcinosarcoma: Tumor Mülleriano mixto maligno de cuello uterino. Reporte de caso Viviana García, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Mikhael Chidiak Tawil, Johatson Freytez, Carlos Quintero	879
Fístula de líquido cefalorraquídeo post hisopado nasal para diagnóstico de COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la literatura Aderito De Sousa F, María José Zamora S, Liwven E Quintana P, Gabriela N. Salazar D	886
 VARIOS	
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	893
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	899
Índice Volumen 130. Dr. Rogelio Pérez D' Gregorio	909

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. 4

October-December 2022

I N D E X

EDITORIAL

Gaceta Medica de Caracas: A biomedical publication that gets strengthened with time
Enrique Santiago Lopez-Loyo 681

ORIGINAL ARTICLES

Electrocardiographic index in aortic root enlargements and ventricular hypertrophy with Phi-based chest-wall thickness derived measure
Jose Ramon Lanz-Luces, Fernando Augusto Alves da Costa, Luís Fernando Escobar Guzman, Juan de Dios Amachuy Alaca 685

Implementation of occupational health and safety management system to work stress among health workers during the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital, Makassar
Agus Efendy, Rafael Djajakusli, Masyita Muis, Atjo Wahyu, Healty Hidayanty, Apik Indarty 696

Analysis of Prevention of COVID-19 Transmission Measures in People with HIV-AIDS at Jumpandang Baru Public Health Center, Makassar City
Adi Putra Pratama, Ridwan Amiruddin, Ansariadi, Nur Nasry Noor, Hasnawati Amqam, Masni 708

Heavy Metal Levels of Lead and Cadmium in Baronang Fish from South Sulawesi, Indonesia
Muhammad Ikhtiar, Nur Ulmy Mahmud, Rezky Aulia Yusuf, Haeril Amir 721

Efficacy of nutritional talks in the prevention of anemia in children from a health center in Chiclayo, Peru
Jorge Silva Fiestas, Victor Hugo Diaz-Silva, Jorge Enrique Osada Liy 730

Psychological capital and academic stress in nursing students at a Peruvian university during the COVID-19 pandemic
Edwin Gustavo Estrada Araoz 737

Experiences of mothers in the process of feeding human milk in newborns in the neonatal unit
Diana Marcela Diaz Quijano, Sergio Ivan Agudelo Perez, Maria Jose Maldonado Calderon, Edwin Fernando Diaz Gomez, Eduardo Tuta Quintero 745

Nurses attitude and communication on reporting incidents on patients safety culture in Ende Regional General Hospital
Try Ayu Patmawati, Yoseph Woge, Anatolia K Doondori, Sisilia Leny Cahyani, Haeril Amir 753

Prevalence of temporomandibular disorders and associated factors in students at a private university in Lima-Peru
Patricia Zevallos-Cabrera, Julio Cespedes-Martinez, Sergio Bravo-Cucci, Claudia Maria Sanchez-Huamash, Miguel Norabuena-Robles, Cesar Mauricio-Vilchez 759

Features of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in the Central Asian Population in Low and High Altitudes Nurgul Toktogulova, Matthias Breidert, Roza Sultanalieva, Rustam Tuhvatshin, Altynai Kazieva	772
REVIEW ARTICLES	
Occupational safety and health, methodological research perspectives Diego Fernando Lotero Vasquez, Dany Rachit Garrido Radd, Marisol Ramirez Pena	781
Congenital heart disease and its relationship with neurodevelopmental disorders in children: A systematic review of the literature Nubia Hernandez-Florez, Alvaro Lhoeste-Charris, Olena Klimenko, Maria Jose Orozco-Santander, Victoria Eugenia Gonzalez-Martelo, Maria Francisca Forero-Meza	791
COVID-19 and fetal brain: Affectation and sequelae Carlos Cabrera Lozada, David Martin Del Campo, Pedro Faneite, Jev Gomez, Carlos David Cabrera Figallo	805
Immunodeficiency and autoimmunity in patients with COVID-19 infection. Two faces of the same coin Jenny V Garmendia, Alexis Garcia, Claudia Valentina De Sanctis, Marian Hajdusch, Juan Bautista De Sanctis	817
Blood, incompatibility and hearing Valentina Paez-Ruiz, Maria Paula Ortega-Ramirez, Luis Meza-Vides, Enna Beatriz Jaimes-Duarte, Ginna Perez-Reyes, Diego Rivera-Porras	831
Surgical management of terminal chronic heart failure: Experience of heart transplantation in Venezuela Raul Espinosa-Mejia, Eduardo Morales-Briceno	848
Obesity and alterations in the long bones: A review Daniela Botero-Gonzalez	853
Probiotics, prebiotics and symbiotics in the treatment of obesity: A new vision Alexandra Stefania Vizueta Sanchez, Rina Elizabeth Ortiz Benavides	862
Telehealth model in improving health service during COVID-19 pandemic Nur Hidayah, Kristan, Nurul Magfirah Supu, Aulia Insani Latif, Haeril Amir	873
CLINICAL CASES	
Carcinosarcoma: Malignant mixed Müllerian tumor of the cervix. Case report Viviana Garcia, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Mikhael Chidiak Tawil, Johatson Freytez, Carlos Quintero	879
Cerebrospinal fluid fistula postnasal swab for diagnosis of COVID-19. Case report and literature review Aderito De Sousa F, Maria Jose Zamora S, Liwven E Quintana P, Gabriela N. Salazar D	886
VARIOUS	
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	893
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	899
Index Volume 130. Dr. Rogelio Perez D'Gregorio	909

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. Dra. Alba Cardozo (Caracas)
25. Dr. Alberto Paniz-Mondolfi (Lara)
26. Dr. César Blanco Rengel (Caracas)
27. Dr. Raúl Díaz Castañeda (Trujillo)
28. Dr. Mariano Álvarez Álvarez (Monagas)
29. Dr. José Rodríguez Casas (Caracas)
30. Dra. Marianella Herrera Cuenca (Caracas)*
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Dr. Eduardo Morales Briceño (Caracas)
34. Dra. Laddy Casanova de Escalona (Carabobo)
35. Dr. José Ramón Guzmán (Zulia)
36. Dra. Mercedes López de Blanco (Caracas)
37. Dr. José T. Nuñez Troconis (Zulia)
38. Dra. Enriqueta Sileo Giuseffi (Caracas)
39. Dr. Marino José González Reyes (Caracas)
40. Dr. Luzardo Canache Campos (Aragua)
41. Dr. Franco Calderaro Di Ruggiero (Caracas)
42. Dra. Susana Banco Sobrino (Caracas)*
43. Dr. José Manuel De Abreu D'Monte (Caracas)
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Dr. Aderito De Sousa (Caracas)*
47. Dr. Andrés Soyano López (Caracas)
48. Dra. Janice Fernández de D'Pool (Zulia)
49. Dra. Rosa Cedeño de Rincón (Zulia)
50. Dr. Raúl Fachin Viso (Carabobo)

Miembros Correspondientes Extranjeros

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

Invitados de Cortesía

(Dado su carácter todavía no son Académicos)

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

Dra. María Eugenia Mondolfi Gudat
Dr. José Félix Oletta López
Dr. Omar Reyes Morales
Dr. Francisco Alejandro Rísquez
Dra. Ingrid Rivera
Dr. Jesus 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	urbinaimedina@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
cevallosj1@gmail.com
carloscabreralozada@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.

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

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

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

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

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

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

COMUNICACIONES BREVES

Serán 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 accesibles 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

La Gaceta Médica de Caracas: una publicación biomédica que se fortalece con el tiempo

Enrique Santiago López-Loyo

Las publicaciones periódicas dedicadas a la biomedicina en Latinoamérica tienden a mostrar corta vida, nuestra Gaceta Médica de Caracas, que publica su primer número el 15 de abril de 1893, ya alcanza sus primeros 129 años, con una producción ininterrumpida de sus números a lo largo de todo ese tiempo. Inicialmente fue instaurada por su fundador, el Dr. Luis Razetti como órgano divulgativo de la Sociedad de médicos y cirujanos de Caracas, pasando a cumplir el mismo objetivo una vez se crea la Academia Nacional de Medicina en 1904. Es el esfuerzo de las directivas sucesivas de nuestra corporación y sus equipos editoriales comprometidos con garantizar su continuidad y legado histórico. Esta publicación ha acompañado las transformaciones de la estructuración de los estudios médicos en Venezuela y ha sido el medio preferencial de los grandes maestros de la medicina contemporánea del país, entre ellos Luis Razetti, José Gregorio Hernández y Francisco Antonio Rísquez, entre otros. Nicolás de Blegny en París, fue el editor de la primera revista científica publicada en el

año 1665, cuyo nombre fue *Journal des Scavans* y luego en 1679, también editó la primera que fue reconocida exclusivamente dedicada a la salud y que se denominó *Nouvelles Découvertes*. A partir de este movimiento precursor y ya a finales del siglo XVIII, en Europa se contabilizaban 55 revistas médicas editadas en Alemania, 4 en el Reino Unido y 3 en Francia. En el continente americano, la revista biomédica pionera fue el *Mercurio Volante*, editado en México el 17 de octubre de 1772, con solo 16 publicaciones en su haber. Esta precursora se adelantó 25 años a la publicación de la revista *The Medical Repository* de Estados Unidos. Para 1864 se inicia la edición de la Gaceta Médica Mexicana, considerada la revista latinoamericana más antigua dentro de las que circulan en la actualidad (1).

Estas publicaciones periódicas son fundamentales para que la comunidad científica dé a conocer el resultado de su trabajo confiriendo dinamismo a un sistema de comunicación con canales propios de difusión, cumpliendo sus códigos, valores, reglas, ritos y principios de la ética (2). Las publicaciones científicas formales continúan considerándose los instrumentos de los investigadores, así como los eslabones fundamentales para la transferencia y la difusión de los avances de la ciencia (3).

Sin duda alguna que los adelantos de la tecnología han simplificado los procedimientos y protocolos formales de publicación, llevando a la era digital a la casi totalidad de las revistas,

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

disminuyendo los costos de impresión y distribución, con incidencia en la propia operatividad de las editoras.

Este año nuestra Gaceta Médica de Caracas ha publicado hasta el número 3, 271 trabajos entre originales, revisiones, cartas al editor y presentación de casos clínicos. Fueron 5 los suplementos que ofrecimos a nuestros lectores con proyección nacional e internacional, ampliando nuestras plataformas de búsqueda y optimizando los mecanismos de arbitraje por pares, con revisores especializados en cada tema para garantizar el aseguramiento de la calidad de nuestro producto editorial. Sin duda alguna, y basados en un trabajo en equipo, estamos muy optimistas por los objetivos alcanzados y consideramos que aun falta mucho por lograr, en medio de desafíos que cambian continuamente.

REFERENCIAS

1. Blandenier de Suárez C, López-Loyo E, López Jelenkovic D. José Gregorio Hernandez: La epopeya de su Laboratorio. Historia del Primer laboratorio científico venezolano. ISBN 13: 978-179647259-2. Editorial Floricanto and Berkeley Presses; 2018.
2. Sabbatini RME. La historia de las revistas científicas. Jornal Correio Popular, Campinas. Consultado: 02-12-22. Disponible en: <http://www.sabbatini.com/renato/correio/ciencia/cp990305.htm>
3. López Ornelas M, Cordero Aroyo G. Un intento por definir las características generales de las revistas académicas electrónicas. Razón y Palabra. 2005. Publicación Electrónica. Consultado: 02-12-22. Disponible en: <http://www.cem.itesm.mx/publicaciones/logos/libros/index.html>
4. Navarrete L, Pérez C. Revistas biomédicas: desarrollo y evolución. Publicaciones Médicas: puesta al día. Rev Méd Clínica Las Condes. 2019;30:219-225. 2-articulo-revistas-biomedicas-desarrollo-y-evolucion-S0716864019300422

Gaceta Medica de Caracas: A biomedical publication that gets strengthened with time

Enrique Santiago López-Loyo

Periodical publications dedicated to biomedicine in Latin America tend to be short-lived, our *Gaceta Médica de Caracas*, which published its first number on April 15, 1893, has already reached its first 129 years, with an uninterrupted production of its numbers throughout all that time. Initially, it was established by its founder, Dr. Luis Razetti as an informative organ of the Society of Physicians and Surgeons of Caracas, going on to fulfill the same objective once the National Academy of Medicine was created in 1904. It is the effort of successive directives of our corporation and its editorial teams committed to guaranteeing its continuity and historical legacy. This publication has accompanied the transformations in the structure of medical studies in Venezuela and has been the preferred medium of the great masters of contemporary medicine in the country, including Luis Razetti, José Gregorio Hernández, and Francisco Antonio Rísquez, among others. Nicolás de Blegny in Paris was the editor of the first scientific journal published in 1665, whose name was *Journal des Scavans* and then in 1679,

he also edited the first one that was recognized as exclusively dedicated to health and which was called *Nouvelles Découvertes*. From this precursor movement and already at the end of the 18th century, in Europe, there were 55 medical journals published in Germany, 4 in the United Kingdom, and 3 in France. In the American continent, the pioneering biomedical journal was *Mercurio Volante*, published in Mexico on October 17, 1772, with only 16 publications to its credit. This precursor was 25 years ahead of the publication of *The Medical Repository* journal in the United States. The edition of the *Mexican Medical Gazette* began in 1864, considered the oldest Latin American Journal among those currently in circulation (1).

These periodical publications are essential for the scientific community to show the results of their work, conferring dynamism to a communication system with its dissemination channels, complying with its codes, values, rules, rites, and ethical principles (2). Formal scientific publications continue to be considered the instruments of researchers, as well as the fundamental links for the transfer and dissemination of scientific advances (3).

Undoubtedly, advances in technology have simplified formal publication procedures and protocols, leading almost all journals to the digital age, and reducing printing and distribution costs, with an impact on the publishers' operations.

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

This year our Caracas Medical Gazette has published up to number 3, 271 papers including originals, reviews, letters to the editor, and presentations of clinical cases. There were 5 supplements that we offered to our readers with national and international projection, expanding our search platforms and optimizing peer review mechanisms, with specialized reviewers in each topic to guarantee the quality assurance of our editorial product. Without a doubt, and based on a team effort, we are very optimistic about the objectives achieved and we believe that there is still a long way to go, amid continuously changing challenges.

REFERENCES

1. Blandenier de Suárez C, López-Loyo E, López Jelenkovic D. José Gregorio Hernandez: La epopeya de su Laboratorio. Historia del Primer laboratorio científico venezolano. ISBN 13: 978-179647259-2. Editorial Floricanto and Berkeley Presses. 2018.
2. Sabbatini RME. La historia de las revistas científicas. Jornal Correio Popular, Campinas. Consultado: 02-12-22. Disponible en: <http://www.sabbatini.com/renato/correio/ciencia/cp990305.htm>
3. López Ornelas M, Cordero Aroyo G. Un intento por definir las características generales de las revistas académicas electrónicas. Razón y Palabra. 2005. Publicación Electrónica. Consultado: 02-12-22. Disponible en: <http://www.cem.itesm.mx/publicaciones/logos/libros/index.html>
4. Navarrete L, Pérez C. Revistas biomédicas: desarrollo y evolución. Publicaciones Médicas: puesta al día. Rev Méd Clínica Las Condes. 2019;30:219-225. 2-articulo-revistas-biomedicas-desarrollo-y-evolucion-S0716864019300422

Electrocardiographic index in aortic root enlargements and ventricular hypertrophy with Phi-based chest-wall thickness derived measure

Índice electrocardiográfico en la dilatación de la raíz aórtica e hipertrofia ventricular y una medida derivada del grosor de la pared torácica basada en Phi

José Ramón Lanz-Luces^{1a}, Fernando Augusto Alves da Costa^{2b}, Luís Fernando Escobar Guzman^{2c}, Juan de Dios Amachuy Alaca^{3a}

SUMMARY

Introduction: In addition to left ventricular hypertrophy (LVH), dilated aortic root (DAo) is a risk factor for cardiovascular events. There is a lack of a practical index that considers both scenarios. **Objective:** To assess an electrocardiographic index in DAo and LVH considering echocardiographic guidelines and those values stemming from the chest wall thickness (CT). **Methodology:** The population

was 631 patients, 236 hypertensives (HT) and 395 non-hypertensives (NHT), the diameter of the aortic root was based on the Phi number and a derived formula $CT \times 1.33 = Ao$, using a cut-off $>15\%$. The index stemmed from the R + S amplitude sum in leads D1 + D2 + D3 and values $<23\text{mm}$. We compared additionally Cornell and Sokolow-Lyon-Rappaport indexes with guidelines criteria for DAo and LVH, using univariate and multivariate statistics. **Results:** The index prevalence was similar between groups ($p=0.15$). There were group differences in the aorta, septum, posterior wall, and ventricular mass ($p<0.05$). The index failed to discriminate LVH, on the contrary, it was DAo associated based on CT (OR: 2.058 CI95%: 1.442-2.938, $p<0.001$) for the general population and in NTH (OR: 2.911 CI95%: 1.782-4.755, $p<0.001$). Still, in NTH the index was associated with DAo guidelines (OR: 2.758 CI95%: 1.002-7.594, $p=0.042$). Cornell index showed similar odds, however, with less sensibility than the novel index. In the regression analysis, we found a positive relationship ($R=0.573$), between the aorta and independent variables: sex, novel index, and BSA. **Conclusion:** This index was advantageous in separating those with DAo based on the ET formula, as well as by consensus in non-hypertensive patients.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.2>

ORCID: 0000-0003-2252-2435^{1a}

ORCID: 0000-0003-2460-7651^{2b}

ORCID: 0000-0003-0515-4108^{2c}

ORCID: 0000-0002-9216-9449^{3a}

¹ MD, PhD in Cardiology – Research Assistant- Instituto Paulista de Doenças Cardiovasculares (IDPC). São Paulo - SP, Brasil.

² MD, PhD in Cardiology - Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo. São Paulo - SP, Brasil.

³ MD, Cardiology- Clínica J Cor, Rua Orense, 41-Sala 1202-Centro-Diadema, São Paulo, Brasil.

Correspondent author: José Ramón Lanz-Luces.
E-mail: jrlanz64@protonmail.com

Recibido: 10 de agosto 2022

Aceptado: 3 de octubre 2022

Keywords: Aortic root enlargement, left ventricular hypertrophy, electrocardiographic index, golden number, Phi.

RESUMEN

Introducción: Además de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la dilatación de la raíz aórtica (DAo) es factor de riesgo para eventos cardiovasculares. No se tiene un índice práctico que contemple ambos escenarios. **Objetivo:** Evaluar un índice electrocardiográfico en la HVI y en la DAo considerando directrices y de valores derivados de la espesura torácica (ET). **Metodología:** Se emplearon 631 pacientes, 236 hipertensos (HT) y 395 no hipertensos (NHT), el diámetro de la raíz aórtica se basó en el número Phi y fórmula derivada $ET \times 1,33 = Ao$, utilizando un punto de corte $>15\%$. El índice suma amplitudes $R + S$ en $D1 + D2 + D3$, presente si <23 mm. Adicionalmente se evaluaron los índices de Cornell y Sokolow-Lyon-Rappaport, usando pruebas estadísticas univariadas y multivariadas. **Resultados:** Hubo diferencias grupales en aorta, septo, pared posterior y masa ventricular ($p < 0,05$). La prevalencia del índice fue similar entre grupos ($p = 0,15$). No hubo asociación con HVI y si con DAo calculada en la población general (OR: 2,058 CI95 %:1,442-2,938, $p < 0,001$) y en NHT (OR: 2,911 CI95 %:1,782-4,755, $p < 0,001$). También en NHT el índice estuvo asociado a DAo basado en directrices (OR:2,758 CI95 %:1,002-7,594, $p = 0,042$). El índice de Cornell mostró probabilidades similares, aunque, menor sensibilidad en relación con el nuevo índice. En la regresión encontramos relación positiva ($R = 0,573$), entre la aorta y variables independientes: sexo, valores del índice y superficie corpórea (SC). **Conclusión:** Este índice fue ventajoso en separar aquellos con DAo basada en la fórmula de la ET, al igual que por consenso en pacientes no hipertensos.

Palabras clave: Dilatación de la raíz aórtica, hipertrofia ventricular izquierda, índice electrocardiográfico, número áureo, Phi.

INTRODUCTION

Long-term hypertension exerts alterations both in the left ventricle size and in its continuation, the aorta (1). The ventricular mass increase is associated with DAo, a marker for subclinical left ventricular diastolic dysfunction (2). According to some authors, LVH is a standalone predictor of acute cerebrovascular events in hypertensive patients (3), with prognostic implications for morbidity and mortality after myocardial infarction (4). Elderly patients with non-dialytic renal failure who have LVH also have a faster decrease in renal function (5).

Additionally, increased ventricular mass in long-term followed-up patients is a sudden death-related cause (6), with a reported risk of 2.29 (CI 95 % 1.1-4.74, $p = 0.026$) for patients with values greater than 120 g/m². In another contiguous scenario, DAo leads to associated rises in mortality, it has been the 13th cause of death in Western countries (7). Moreover, aorta enlargement is correlated with various risk factors, including age (8), smoking, obesity, and hypertension (9), the latter factor being the most prevalent in vessel dissection (10).

Electrocardiographically, some attempts have been made to correlate left ventricular hypertrophy with echocardiographic measurements without much success. It is difficult to find the presence of a hypertrophy marker index, such as the Sokolow index, in patients with minor non-echocardiographic alterations. However, some applicability described appears to only benefit obese patients (11). Other authors also observed sex differences. In a study evaluating Sokolow-Lyon-Rappaport and Cornell indexes, the first had greater sensitivity to detect LVH in men but the second index was better in women (12). On the other hand, there is no known electrocardiographic index predicting DAo in the literature.

Acknowledging the cardiovascular risks entailed sparked a need to relate to or predict these pathologies. We foresee that aim using low-cost tools, such as the electrocardiogram, in a neoteric assessment, thanks to a novel calculus based on the golden number (a universal pattern) and the CT.

Subject and Methods

This cross-sectional study compared ECG and echocardiograms in 631 patients, HT: n=236 and NHT: n=395, from a database of Institutional ambulatory patients, in São Paulo, Brazil. Patients without hypertension were referred to the institution as part of the cardiologic evaluation to keep routine exercises (recreational sports, not competitive). Those patients were asymptomatic and healthy. Hypertension was defined if the patient presented blood pressure above 140/90 mmHg or in chronic specific treatment. Pathologies that could influence

aortic root diameter were considered exclusion criteria (bicuspid aorta, Loeys-Dietz syndrome, Ehler-Danlos syndrome, syphilis, tuberculosis, ankylosing spondylitis, Takayasu arteritis, giant cells arteritis, smoking). Additionally, other exclusion causes were those that could modify electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy such as athletic hypertrophy due to its controversial results (13,14), stenotic valve disease (15), hypertrophic cardiomyopathy, and congenital heart disease. ECG recordings with complete bundle branch block, myocardial infarction, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrial fibrillation, and digitalis used were also excluded. Overweight and obesity were included but not patients with body mass index (BMI) above 40 or less than 18.

Echocardiographic assessment

Echocardiography was performed with the Toshiba Nemio 30 Ultrasound System (Otagawa-Shi, Tochigi, Japan), equipped with a 2.5 - to 5.0-MHz multifrequency transducer. The patients were positioned in a left lateral decubitus for image acquisition in the parasternal and apical views. During the exam, heart rhythm and frequency were monitored using an electrocardiographic lead. All heart structures were measured according to the American Society of Echocardiography (ASE) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) updated recommendations (16). The exams were performed by an observer and immediately reviewed by another, who was blind to the first assessment.

Electrocardiogram assessment

A resting 12-Lead ECG was performed using an HP page writer 200i machine. All the tests were performed and analyzed at the Service of Electrocardiography in the same Institute.

Phi-derived measures

A dichotomization of the population was created, using a cut-off level diagnosing increased aortic root diameter greater than 15 % based on the

value of Macruz' hypothesized formula: $CT \times 1.33 = AoD$. The golden number (Phi) core association is based on hemodynamic studies where CT is lineally related to central venous pressure and can predict in subjects with height/weight proportion in all cardiac chambers. The author was based on a general formula ($ET = \text{high}(\text{meters}/8)$), being 8 part of the Fibonacci sequence and a simplification formula Phi number related (17).

CT corresponds to the thoracic thickness or anteroposterior chest diameter that could be also a theoretical biometric equation ($\text{height}/5$) * $0.618 \approx (\text{Phi})$, in an individual who has an ideal proportion between height and weight. To our best knowledge, the abovementioned formula has not been described or tested in any other author's research. Our pivotal electrocardiographic measure was the sum of the R+S amplitude in leads D1+D2+D3 (hereby ascribed by us as a novel index). The 15 % used in our calculus was considered a mild difference between groups but an acceptable margin similar to those used in non-inferiority trials (18).

We considered the index presence if the vectors sum < 23 mm, after observing matched the frequency distribution's mean value in this population. These three vectors or electrocardiography derivations were chosen mainly because they represent the outlier components of Eithoven's triangle, known as the Standard limb leads. Those values were compared with echocardiographic root aortic limits for DAo and LVH. Regarding electrocardiography measures, the Sokolow-Lyon-Rappaport criteria were used, where the sum of the S amplitude in lead V1 with the R wave in the lead where it is greater (V5 or V6) is used, being classified as positive if the sum were equal to/or higher than 35 mm. Additionally, we also studied the Cornell voltage criteria, which consists of the R wave in AVL with the R wave of lead V3 sum, and values > 28 mm for males and > 24 mm for females.

Our reference for LVH diagnosis was throughout the echocardiogram. The ventricular mass calculation was sex-based and used join guidelines from the American Society of Echocardiography and the European Association of Echocardiography (16), where the defined LVH value was indexed by BSA (> 95 g/m² for women and > 115 g/m² for men). An increase in

the diameter of the aortic root was considered if the root diameter was >37 mm in men or >35 mm in women, corresponding to values above the 95 % percentile in accordance with a normality local population study (19). Studies on the diameter of the aorta indexed by BSA determine to limit values for those greater than 2.1 cm/m^2 , (20). Further authors included sex, age, and BSA in the formula (21).

Statistical analysis

“The *a priori* sample size calculation was performed using the G * Power program version 3.1.9.7 (Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany) for the χ^2 test, considering a statistical power of 90 % and an error $\alpha = 0.05$. The minimum sample size was 183. The Kolmogorov-Smirnov test determined data normality helping gauge and remove atypical records from the main variables (aortic root diameter, left ventricular mass, and ECG index scores). The continuous variables were expressed as mean and standard deviation and accounted for as percentages if they were categorical variables. We analyzed categorical variables by the χ^2 method and if necessary, using Fisher’s correction. Continuous variables were analyzed by the Student T-test. A multiple regression analysis was used to estimate how the aortic root diameter is related to the chosen independent variables, previous univariate analysis. Data were evaluated using the IBM Corp. Released 2015. IBM Statistics SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp program. All tests were two-tailed.

Ethical issues

The ethical standards legislated by the Declaration of Helsinki, based on guidance and the principles of the World Medical Association, including its last amendment by the 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013, aimed the research. The research institution approved the study protocol and did not interfere with any medical prescription, recommendations, or other protocols that could be part of the health center.

RESULTS

The total population of adults admitted was $n=631$, however, 25 patients were out of the analysis because been outliers. The remaining patients ($n=606$) encircled two hundred twenty-eight hypertensives (37.6 %) and three hundred seventy-eight non-hypertensive cases (62.4 %). Concerning the novel index presence, although importantly present ($n=364$, 60.1 %) in the population, the only echocardiographic measurements that differed were the root aortic diameter and the atrium-aorta ratio. No significant difference was observed between HT (60.2 %) vs. NHT (39.82 %), $p=0.168$, and the ECG index presence. Otherwise, if present, variations in root aortic diameter were observed (31.65 ± 3.80 mm vs 30.91 ± 3.60 mm, $p=0.018$), Table 1.

Notably, the mean value for the relationship between diastolic and systolic left ventricular ratio was near the PHI number ≈ 1.618 ... for both groups, with and without the novel index (Table 1).

Thirty-eight participants had DAo by consensus values, but the EKG index was present in 24 of them and had no statistical significance in the general population ($p=0.688$). Interestingly, when the population was divided, we found a difference in each group regarding predicted positive values, and similar outcomes for accuracy and negative predictive values (Table 2). However, using the CT formula, the index presence was linked to a >15 % increase in predicted aortic root diameter (OR: 2.189 CI 95%: 1.546-3.100, $p<0.001$). Moreover, the cases spotted by the index were more than six times those detected by consensus guidelines, Table 2.

We found only 103 patients that met the echocardiographic criteria for LVH. There was no correlation between this criterion and the new index. The Sokolow-Lyon-Rappaport index behaved in a similar manner (Table 3). Moreover, the Cornell index is thus significantly different between the population and in the hypertensive group, it gathered few cases for ventricular hypertrophy (Table 4).

Table 1. Electrocardiographic index (DI+DII+DIII) and echocardiogram measures

	EKG index (DI+DII+DIII)		p
	Present n=364	Absent n=242	
Aorta (mm)	31.65 ± 3.80	30.91 ± 3.60	0.018
Left atrium (mm)	33.25 ± 4.13	33.76 ± 4.01	0.132
LV in diastole (mm)	48.16 ± 3.60	47.99 ± 4.00	0.598
LV in systole (mm)	29.92 ± 3.03	29.86 ± 3.50	0.800
Septum	8.22 ± 1.00	8.19 ± 1.03	0.712
Posterior wall	8.06 ± 0.93	8.05 ± 0.94	0.931
LV mass (g)	165 ± 37	164 ± 38	0.727
LV mass/BSA (g/m ²)	90.0 ± 17	88.0 ± 18	0.114
Ao/LA ratio	1.06 ± 0.8	1.14 ± 0.1	<0.001
LV Diastolic/systolic ratio	1.616 ± 0.1	1.615 ± 0.1	0.966

LV: Left ventricle, LA: left atrium, BSA: body surface area.

Aside from finding that the novel index was more prevalent in those with altered DAo based on the CT equation, we discovered a favorable 70.68 % test sensibility but a lesser specificity (40.14 %). The NHT group presented similar results (sensibility: 72.28 %, specificity: 23.56 %). Furthermore, the odds of a subject having the index and >15 % difference of its aorta root diameter based on CT were 2.058 CI 95%: 1.442-2.938.

Additionally, the index was more prevalent in NHT patients, with an aortic diameter above normal by consensus (Table 2), resulting in an OR:2.758 CI 95%:1.002-7.594, p<0.042. In

hypertensive patients, most of the patients lack having DAo by consensus; 93.4 %, n=213. From those who had it, the index was present in a few of them (6 within the novel index and 9 without it, Table 2). Despite a p<0.05, the result led to a loss of association between the exposure and the outcome because an OD: 0.355 CI 95%: 0.122-1.036.

Concerning dilated aorta based on guidelines, we also found significant and opposite differences between groups and not when the general population was analyzed. Nonetheless, the results of predictive positive and negative values were similar, Table 2.

Table 2. Electrocardiographic index, ventricular hypertrophy, and aortic root enlargement

ELECTROCARDIOGRAPHIC INDEX								
N=364								
	Present	Absent	P	Sen	Esp	PPV	NPV	ACC
GP								
DAo C	24 (63.2 %)	14 (36.8 %)	0.688	63.16	40.14	6.59	94.21	41.58
Ao15	151 (70.9 %)	62 (29.1 %)	<0.001	70.68	22.64	58.52	33.33	54.62
LVH	53 (62.4 %)	32 (37.6 %)	0.642	87.29	29.93	33.33	85.44	43.39
HT								
DAo C	6 (40.0 %)	9 (60.0 %)	0.049	96.03	32.40	33.33	95.86	35.08
Ao15	67 (66.3 %)	34 (33.7 %)	0.443	68.40	21.20	33.33	53.79	50.87
LVH	31 (63.3 %)	18 (36.7 %)	0.957	82.39	28.22	33.33	78.62	42.10
NTH								
DAo C	18 (78.3 %)	5 (21.7 %)	0.042	72.73	51.35	8.22	96.87	45.50
Ao15	84 (75.0 %)	28 (25.0 %)	<0.001	72.28	23.56	33.33	61.64	56.87
LVH	22 (61.1 %)	14 (38.9 %)	0.685	90.87	31.02	33.33	89.95	44.17

GP: general population, HT: Hypertension, NHT: non-hypertensive, DAo C: Dilated aortic root based on echocardiographic consensus, LVH: Left ventricular hypertrophy, Sen: sensitivity (%), Esp: specificity (%), PPV: positive predictive value (%), NPV: negative predictive value (%), ACC: accuracy (%).

ELECTROCARDIOGRAPHIC INDEX IN AORTIC ROOT ENLARGEMENTS

Table 3. Sokolow-Lyon-Rappaport index, ventricular hypertrophy, and aortic root enlargement

SOKOLOW-LYON-RAPPAPORT INDEX								
N=27								
	Present	Absent	P	Sen	Esp	PPV	NPV	ACC
GP								
DAo C*	4 (10.5 %)	34 (89.5 %)	0.081	10.53	95.95	14.81	85.19	90.59
Ao15	9 (4.2 %)	204 (95.8 %)	0.840	4.23	95.42	33.33	66.67	63.37
LVH	3 (2.9 %)	100 (97.1 %)	0.600	4.71	95.59	14.81	85.19	82.84
HT								
DAo C*	1 (6.7 %)	14 (93.3 %)	0.291	6.67	98.12	20.00	80.00	92.11
Ao15*	2 (2.0 %)	99 (98.0 %)	1.000	1.98	97.64	40.00	60.00	55.26
LVH	0 (0.0 %)	58 (100 %)	0.587	0.00	97.21	0.00	100.00	76.32
NTH								
DAo C	3 (13.0 %)	20 (87.0 %)	0.142	13.04	94.65	13.64	86.36	89.68
Ao15	7 (6.3 %)	105 (93.7 %)	0.817	6.25	94.36	31.82	68.18	68.25
LVH	3 (6.7 %)	42 (93.3 %)	0.736	11.11	94.74	18.18	81.82	86.77

GP: general population, HT: Hypertension, NHT: non-hypertensive, *: Fisher correction, DAo C: Dilated aortic root based on echocardiographic consensus, LVH: Left ventricular hypertrophy, Sen: sensitivity (%), Esp: specificity (%), PPV: positive predictive value (%), NPV: negative predictive value (%), ACC: accuracy (%).

Table 4. Cornell index, ventricular hypertrophy, and aortic root enlargement

CORNELL INDEX								
N=29								
	Present	Absent	P	Sen	Esp	PPV	NPV	ACC
GP								
DAo C*	3 (7.9 %)	35 (92.1 %)	0.417	7.89	95.42	10.34	93.93	89.93
Ao15	17 (8.0 %)	196 (92.0 %)	0.007	7.98	96.95	58.62	41.38	65.68
LVH	12 (11.7 %)	91 (88.3 %)	<0.001	11.65	96.62	41.38	58.62	82.18
HT								
DAo C*	2 (13.3 %)	13 (86.7 %)	0.336	13.33	92.42	11.11	88.89	87.28
Ao15	11 (10.9 %)	90 (89.1 %)	0.135	10.89	94.49	38.89	61.11	57.46
LVH	9 (15.5 %)	49 (84.5 %)	0.013	15.52	94.71	50.00	25.44	74.56
NTH								
DAo C*	1 (3.4 %)	22 (96.6 %)	0.503	4.34	97.18	9.09	94.00	91.53
Ao15*	6 (5.4 %)	106 (94.6 %)	0.091	5.36	98.12	54.55	45.45	70.63
LVH*	3 (6.7 %)	42 (93.3 %)	0.131	6.67	97.60	27.27	26.49	86.77

GP: general population, HT: Hypertension, NHT: non-hypertensive, DAo C: Dilated aortic root based on echocardiographic consensus, LVH: Left ventricular hypertrophy, *: Fisher correction, Sen: sensitivity (%), Esp: specificity (%), PPV: positive predictive value (%), NPV: negative predictive value (%), ACC: accuracy (%).

Sokolow index did not present a relationship between DAo by guidelines or using the CT-derived formula. Regarding LVH the index exhibited only a statistical tendency for a relationship, table 3. Even while, possessing the Cornell index was linked to a higher probability of having an aortic diameter proportion-difference of more than 15 % (OR: 2.754, CI95%: 1.289-5.881,

p=0.007), only 32 out of 606 participants had it, as opposed to the 151 patients who were identified in the new index. Despite finding a high-test specificity (96.79 %), we also discovered a low sensitivity (8.40 %).

Simple linear regression for BSA and Ao diameter showed an R=0.481 for the general

population and groups: (HT: R=0.49, NHT: R=0.47). Figure 1 shows a graphic representation of the aortic root diameter and the ECG index in function of BSA for the general population and groups, with a better relationship for the aortic diameter than for the ECG index. In multiple linear analysis, between root aortic diameter and the independent variables; sex, BSA, and the EKG novel index, we discovered a moderate correlation (R=0.573) in the general population (Table 5). The model used brought us 32.9 % of the variables explaining the model and a Durbin-Watson coefficient of 2.04, thereby granting the independence of the observations with great significance (p<0.001). No multicollinearity was

found between the independent variables studied. Pearson's correlation was minimal (R=0.076) when sex and BSA were excluded. Comparable outcomes between groups were observed (HT R=0.061, NHT R=0.150).

Finally, three equations were derived to estimate the aortic diameter using the independent variables.

$$\text{GP-Ao: } 22.55 + (-0.056 \cdot \text{ECG index score}) + (2.779 \cdot \text{male}) + (4.605 \cdot \text{BSA})$$

$$\text{HT-Ao: } 23.09 + (0.022 \cdot \text{ECG index score}) + (3.413 \cdot \text{male}) + (3.561 \cdot \text{BSA})$$

$$\text{NHT-Ao: } 22.79 + (-0.095 \cdot \text{ECG index score}) + (2.612 \cdot \text{male}) + (4.832 \cdot \text{BSA})$$

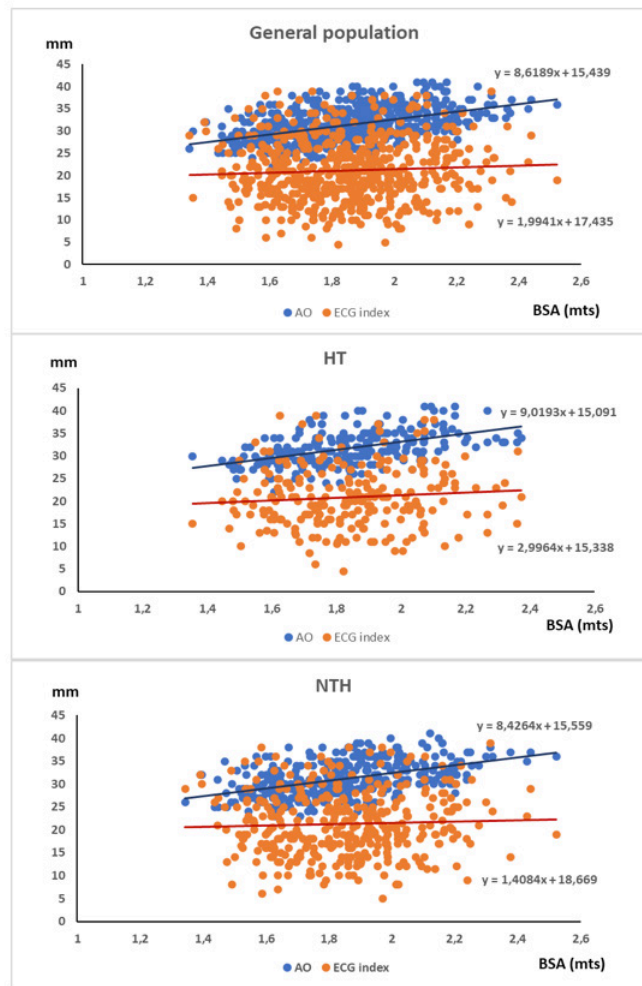


Figure 1. Aortic diameter and ECG index behavior regarding BSA. GP: general population, HT: Hypertension, NHT: non-hypertensive, AO: aortic diameter.

ELECTROCARDIOGRAPHIC INDEX IN AORTIC ROOT ENLARGEMENTS

Table 5. Multiple linear regression analysis for aortic diameter and sex, BSA and the EKG index in general, HT and NHT populations

R R ²	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. error	Beta	t		Tolerance	VIF
R= 0.573 R ² =0.329							
1 (Constant)	22.595	1,351		16.720	<0.001		
ECG index score	-0.056	0.018	-0.102	-3.047	0.002	0.996	1.004
Sex (male)	2.779	0.316	0.373	8.792	<0.001	0.619	1.616
BSA	4.605	0.761	0.257	6.049	<0.001	0.617	1.621
R= 0.612 R ² =0.375							
2 (Constant)	23.092	2.192		10.535	<0.001		
ECG index score	0.022	0.030	0.039	0.731	0.465	0.987	1.014
Sex (male)	3.413	0.509	0.464	6.705	<0.001	0.583	1.715
BSA	3.561	1.255	0.197	2.837	0.005	0.578	1.730
R= 0.576 R ² =0.332							
3 (Constant)	22.788	1.684		13.535	<0.001		
ECG index score	-0.095	0.023	-0.174	-4.117	<0.001	0.998	1.002
Sex (male)	2.612	0.398	0.348	6.568	<0.001	0.636	1.572
BSA	4.832	0.941	0.272	5.134	<0.001	0.636	1.573

Models: 1: General population, 2: Hypertensives, 3: Non-hypertensives, BSA: Body Surface Area, R: multiple correlation coefficient, R²: coefficient of determination, B: unstandardized coefficient, Std. error: standard error, Beta: standardized coefficient, t: test statist, Sig: significance, VIF: variance inflation factor.

DISCUSSION

LVH detected by electrocardiogram index has been focused on the best estimation of left ventricular mass. Nonetheless, the different initial studies were limited and showed a modest correlation, especially in mild hypertension (22), already suggesting for inclusion of non-electrocardiographic variables. The authors arrived with some questions for the echocardiogram as a validity standard and suggested including other variables besides BSA and sex (23). In this direction, there are some remarks for ethnic’s difference finding threshold for LVH, as described in the LIFE Study (24), possibly explained by chest thickness diameter variation among African Americans and whites. In our study, we just applied some of the reported variables evaluating DAo, with exception of ethnicity mainly because our population is eminently mixed. This is today’s complex and non-linear behavior relation between genetic traits and phenotype for clinical studies when the self-reported ethnic classification is used (25).

Although we failed to incorporate the ethnic

variable, we tried to compensate by studying a formula based on the most common harmony in nature, the PHI number (26,27). In this sense, it was pleasant to observe the proportion in the population for ventricular diastolic/systolic ratio. Additionally, the chest variability evidenced may explain why previous studies have found a stronger correlation between LVH in men when using voltage criteria involving the precordial lead (28).

However, Cornell index comparisons showed that a mix of horizontal and precordial leads with different sex cut off is also suitable, at least in this population for HT patients. Otherwise, the novel ECG index showed more balance between sensitivity and specificity than the Sokolow-Lyon-Rappaport or Cornell index, which were highly specific but poor sensitive. Worth mention the Cornell index was the best in accuracy for LVH in concordance with literature (29) and even was useful in this study when analyzing DAo based on CT.

Regarding aorta, we initially found that the index was incapable to detect DAo by guidelines, nonetheless, when divided by group the

result was opposite and significant, with fewer patients detected in the HT group. In this matter, the index score associated with DAo in NTH could explain the high negative predictive value of the test. Physiologically these changes can be because they were patients who routinely exercise and somehow might reflect a normal adaptation in the aortic diameter (different observed in hypertension) to regular exercise training as some authors point out that can occur (30). In concordance, we might hypothesize that the index counts if the sum is less than 23 mm, and in hypertensive patients is frequent to observe voltage augmentation.

In another scenario, it is common to see studies that use demographic data as arguments for further normalcy research. Some of them are tailored to populations' anthropometric idiosyncrasies. On the other hand, the studies performed are notably based on the body mass index (BMI). Unfortunately, some authors have shown a poor correlation between the index and the vessel diameter (31). Initial work that showed this relationship was done using BMI ranges and z-scores for cardiac anatomy and further surgery replacement (32), being confirmed by recent studies in large numbers of samples (33). For instance, echocardiographic studies with children and adolescents correlate the aortic root with age, height, and weight (34) with height being the highest correlation obtained. For those limitations, we believed that BSA is superior to BMI determining cardiac chambers.

Even so, while sex and BSA were integrated to improve the linear regression, the index alone exhibited a poor correlation with aortic diameter in the current study. Notwithstanding, based on the golden number, the index could distinguish slight variations in corporal aortic proportions based on CT measures.

With recent breakthroughs for cardiothoracic ratio in tomographic studies (35), the scientific community has largely overlooked the utility of CT values. Afterward, we provided an innovative mathematic equation to favor this anthropometric neglected measure.

As a cross-sectional study, we did face several limitations. There was a lack of data regarding the length of time hypertensive patients' blood pressure was controlled. Likewise, diastolic

blood pressure is a proven DAo predictor (36), but we missed to take such values into account when planning our investigation.

Therefore, to better diagnose hypertension organ injury, we might modify actual risk charts and gain a more preventive and accurate medicine, perhaps gold-number-oriented, as exemplified in some medical fields (37). In the same way, a single or ideal value would allow restricting the ranges of normality established in the literature by the cardiology consensus. Today normality is dominated by the Quetelet formula, originally oriented to fit the weight to height proportion in normal men (38). Not to mention, the formula was used to calculate drug distribution volumes but not anatomical concordance estimations. Moreover, the formula frequently classifies obesity incorrectly (39). Consequently, the BMI index has been challenged by adding other anthropometric indexes for risk assessment (body shape index and hip index) (40), outperforming any individual predictors in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) data. Those indexes were independent of BMI and could explain the results. On the other hand, if more research takes into account changes in electrocardiographic lead voltages as predictive values in disease outcomes, and not just static values in essence can reflect fulfillments in cohort studies using this new index.

CONCLUSIONS

This new index showed relevant advantages in separating patients with a compromised Ao/VE CT-derived formula and in DAo by guidelines. Universal values determination of aortic diameters and not only in regional populations could allow improvements indicating valve replacement in follow-up aimed for future surgical trials. In this sense, the connection between the golden ratio and ideal health or measures arrives as no surprise.

Ethical disclosure

The authors declare that no experiments were performed on humans for this research.

Confidentiality of data

The authors declare that no patient data appear in this article.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest to disclose.

Funding

This study was partially funded by the local institutional health group.

REFERENCES

- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens*. 2006;24(3):573-580.
- Masugata H, Senda S, Murao K, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N, et al. Aortic root dilatation as a marker of subclinical left ventricular diastolic dysfunction in patients with cardiovascular risk factors. *J Int Med Res*. 2011;39(1):64-70.
- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104(17):2039-2044.
- Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: The VALIANT (VALsartan in Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(5):582-591.
- Shi HT, Wang XJ, Li J, Song GF, Huang ZY, Guo XY, et al. Association of left ventricular hypertrophy with a faster rate of renal function decline in elderly patients with non-end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002213.
- Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: A population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001285..
- Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816-828.
- Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation*. 1980;62(5):1054-1061.
- Teixido-Tura G, Almeida AL, Choi EY, Gjesdal O, Jacobs DR Jr, Dietz HC, et al. Determinants of aortic root dilatation and reference values among young adults over a 20-year period: Coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension*. 2015;66(1):23-29.
- Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM, et al. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford vascular study. *Circulation*. 2013;127(20):2031-2037.
- Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, Sala C, Tadic M, Grassi G, et al. Does QRS voltage correction by body mass index improve the accuracy of electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy and predicting cardiovascular events in a general population? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(5):415-421.
- Gasparin CA, Germiniani H, Facin CR, Souza AM, Cunha CL. An analysis of electrocardiographic criteria for determining left ventricular hypertrophy. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(1):59-82.
- Singla V, Jindal A, Pargaonkar V, Soofi M, Wheeler M, Froelicher V. Examining QRS amplitude criteria for electrocardiographic left ventricular hypertrophy in recommendations for screening criteria in athletes. *J Electrocardiol*. 2015;48(3):368-372.
- Hedman K, Moneghetti KJ, Hsu D, Christle JW, Patti A, Ashley E, et al. Limitations of electrocardiography for detecting left ventricular hypertrophy or concentric remodeling in Athletes. *Am J Med*. 2020;133(1):123-132.e8.
- Bula K, Ćmiel A, Sejud M, Sobczyk K, Ryszkiewicz S, Szydło K, et al. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: Correlation with echocardiographic parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019;24(5):e12645.
- Lang RM, Biering M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-1463.
- Macruz R. *Matemática da arquitetura humana V=K*ET*. Brasil: Editora Roca; 2010.
- Pinto VF. Non-inferiority trials: concepts and issues. *J Vasc Bras*. 2010;9(3):145-151.
- Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*.

- 2007;89(3):168-173, 184-190.
20. Drexler M, Erbel R, Müller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1990;65(22):1491-1496.
 21. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons 15 years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110(8):1189-1194.
 22. Crow RS, Prineas RJ, Rautaharju P, Hannan P, Liebson PR. Relation between electrocardiography and echocardiography for left ventricular mass in mild systemic hypertension (results from Treatment of Mild Hypertension Study). *Am J Cardiol.* 1995;75(17):1233-1238.
 23. Crow, RS, Hannan P, Grandits G, Liebson P. Is the echocardiogram an appropriate ECG validity standard for the detection and change in left ventricular size? *J Electrocardiol.* 1996; 29:248-255.
 24. Okin PM, Wright JT, Nieminen MS, Jern S, Taylor AL, Phillips R, et al. Ethnic differences in electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Losartan intervention for endpoint. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):663-671.
 25. Paschetta C, de Azevedo S, Ramallo V, Cintas C, Pérez O, Navarro P, et al. The impact of socioeconomic and phenotypic traits on self-perception of ethnicity in Latin America. *Sci Rep.* 2021;11(1):12617.
 26. Yalta K, Ozturk S, Yetkin E. Golden Ratio and the heart: A review of divine aesthetics. *Internat J Cardiol.* 2016;1(214):107-112.
 27. Ilić I, Stefanović M, Sadiković D. Mathematical determination in nature: The golden ratio. *Acta Med Medianae.* 2018;57(3):124-129.
 28. Colossimo AP, Costa Fde A, Riera AR, Bombig MT, Lima VC, Fonseca FA, et al. Electrocardiogram sensitivity in left ventricular hypertrophy according to gender and cardiac mass. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(3):225-231.
 29. Peguero JG, Lo Presti S, Pérez J, Issa O, Brenes JC, Tolentino AJ. Electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1694-1703.
 30. Monda E, Verrillo F, Rubino M, Palmiero G, Fusco A, Cirillo A, et al. Thoracic aortic dilation: Implications for physical activity and sport participation. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(6):1392.
 31. Westaby S, Karp RB, Blackstone EH, Bishop SP. Adult human valve dimensions and their surgical significance. *Am J Cardiol.* 1984;53(4):552-556.
 32. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Anatomy, dimensions, and terminology. In: Kirklin JW, Barratt-Boyes BG, editors. *Cardiac surgery.* 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1993.p.3-60.
 33. Capps SB, Elkins RC, Fronk DM. Body surface area as a predictor of aortic and pulmonary valve diameter. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(5):975-982.
 34. Sheil ML, Jenkins O, Sholler GF. Echocardiographic assessment of aortic root dimensions in normal children based on measurement of a new ratio of aortic size independent of growth. *Am J Cardiol.* 1995;75(10):711-715.
 35. Tomita H, Yamashiro T, Matsuoka S, Matsushita S, Kurihara Y, Nakajima Y. Changes in cross-sectional area and transverse diameter of the heart on inspiratory and expiratory chest CT: Correlation with changes in lung size and influence on cardiothoracic ratio measurement. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131902.
 36. Canciello G, Mancusi C, Izzo R, Morisco C, Strisciuglio T, Barbato E, et al. Determinants of aortic root dilatation over time in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;12:2047487320931630.
 37. Lanz-Luces JR. *Phi, el áureo en la medicina.* España: Editorial Académica Española; 2018.
 38. Eknayan G. Adolphe Quetelet (1796-1874) - the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):47-51.
 39. Freigang R, Geier AK, Schmid GL, Frese T, Klement A, Unverzagt S. Misclassification of self-reported body mass index categories. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(15):253-260.
 40. Krakauer NY, Krakauer JC. An anthropometric risk index based on combining height, weight, waist, and hip measurements. *J Obes.* 2016;2016:8094275.

Implementation of occupational health and safety (OHS) management system to work stress among health workers during the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital, Makassar

Implementación de la gestión de seguridad y salud ocupacional (SSO) para el estrés laboral entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19 en el Hospital General Regional de Daya, Makassar

Agus Efendy^{1a*}, Rafael Djajakusli², Masyita Muis², Atjo Wahyu², Healty Hidayanty³, Apik Indarty⁴

SUMMARY

Background: Implementation of occupational health and safety (OHS) management system is one form of effort to create a safe workplace which us to reduce occupational diseases. The continuous work faced by health workers during the COVID-19 pandemic is likely to cause stress. The aim of the current research was to analyze the application of the OSH management system to cope with stress in health workers during the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital in Makassar City in 2022. **Methods:** This research is a quantitative and qualitative (combined) approach. The method used to analyze the data was descriptive-analytic analysis with a cross-sectional

approach. The sampling technique is a technique with purposive sampling. The sample was 61 nurses, and the interviews were conducted with 2 K3 officers, 1 IPCLN (Infection Prevention and Control Link Nurse) officer, and 4 nurse room heads. **Results:** The quantitative study showed that there was a relationship between the implementation of the hospital occupational health and safety (K3RS) program ($p=0.026$), work shifts ($p=0.027$), workload ($p=0.017$), and years of service ($p=0.001$) on work stress. Meanwhile the results of the qualitative research show that most health workers have a high workload, long working hours, and standardized work shifts that can affect hospital occupational health and safety (K3RS) program implementation which is not optimal. **Conclusion:** The four variables, namely the implementation of K3RS, workload, work shifts, and years of service had a relationship with work stress in Daya Hospital. In this case, the advice given was to regularly review

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.3>

ORCID ID: 0000-0002-8853-6170¹

ORCID ID: 0000-0003-4319-0011³

¹Master Program of the Department of Occupational Health and Safety, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

²Department of Occupational Health and Safety, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

Recibido: 19 de noviembre 2022

Aceptado: 28 de noviembre 2022

³Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

⁴Department of Reproductive Health Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

Master Program of the Department of Occupational Health and Safety, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia, Tel: +62 82244728377

Corresponding Author: Agus Efendy

E-mail: agusefendyagusefendy@gmail.com

and continuously improve Occupational Health and Safety Management System (SMK3) to improve overall OHS performance and preferably establish a special budget to support the implementation of occupational safety and health at Daya Hospital.

Keywords: *OHS management, COVID-19, work stress.*

RESUMEN

Antecedentes: *La implementación del sistema de gestión de seguridad y salud ocupacional (OHS) es una forma de esfuerzo para crear un lugar de trabajo seguro para reducir las enfermedades ocupacionales. Es probable que el trabajo continuo que enfrentan los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19 cause estrés. El objetivo fue analizar la aplicación del sistema de gestión de SST para hacer frente al estrés en los trabajadores de la salud durante la pandemia de la COVID-19 en el Hospital General Regional de Daya en la ciudad de Makassar en 2022.* **Métodos:** *Esta investigación es un enfoque cuantitativo y cualitativo (combinado). El análisis utilizado fue el análisis descriptivo-analítico con enfoque transversal. La técnica de muestreo es una técnica con muestreo intencional. La muestra fue de 61 enfermeros, y las entrevistas fueron realizadas con 2 funcionarios de K3, 1 funcionario de IPCLN (Enfermero de Enlace de Prevención y Control de Infecciones) y 4 jefes de sala de enfermería.* **Resultados:** *El estudio cuantitativo mostró que existe una relación entre el estrés laboral y la implementación del programa de seguridad y salud en el trabajo hospitalario (K3RS) ($p=0,026$), turnos de trabajo ($p=0,027$), carga de trabajo ($p=0,017$) y años de servicio ($p=0,001$). Los resultados de la investigación cualitativa muestran que la mayoría de los trabajadores de la salud tienen una alta carga de trabajo, largas horas de trabajo y turnos de trabajo estandarizados que pueden afectar la implementación del programa de seguridad y salud ocupacional hospitalaria (K3RS), que no son óptimos.* **Conclusión:** *Las cuatro variables, a saber, la implementación de K3RS, la carga de trabajo, los turnos de trabajo y los años de servicio tuvieron una relación con el estrés laboral en el Hospital Daya. El consejo es revisar regularmente y mejorar continuamente el Sistema de Gestión de Seguridad y Salud Ocupacional (SMK3) para mejorar el desempeño general de SSO y, preferiblemente, establecer un presupuesto especial para apoyar la implementación de la salud y seguridad ocupacional en el Hospital Daya.*

Palabras clave: *Gestión de la SST, COVID-19, estrés laboral.*

INTRODUCTION

The implementation of occupational health and safety (OHS) program is a method of making an effort to establish a safe and healthy workplace that is safe, healthy, and free from environmental pollution, as well as to reduce or free from work accidents and work-related illnesses that can have an impact on improving work efficiency and productivity. Occupational accidents not only result in fatalities or material losses for workers and employers, but they can also disrupt the manufacturing process as a whole, harm the environment, and have repercussions on the wider community (1).

Occupational health and safety management system (SMK3) cannot be separated from a system of protection for workers and service jobs that can prevent and avoid the risk of moral and material losses, including the loss of working hours, as well as the safety of human resources and the workplace environment, in enhancing workforce performance. Hospitals as a service industry are included in this group and therefore obliged to implement OHS management system (2,3).

According to the World Health Organization (WHO), work stress is an epidemic disease that has spread over the world in the 20th century. Work and personal problems were cited as the leading sources of stress at work in the United States (76 %) in 2017 (4). Work stress is the second biggest health problem related to work in the European Union after musculoskeletal diseases in 2016 (5,6).

As of August 9, 2021, approximately 3 686 740 COVID-19 cases had been confirmed in Indonesia, with 3 129 661 recovered and 4 901 deaths reported across 34 provinces (7). Furthermore in August 12, 2021, it was reported that there were 12 093 confirmed cases of COVID-19 in Indonesia, 80 439 cases recovered, and 1 618 deaths. South Sulawesi, in particular, is experiencing a rapid increase in the number of cases (5). On the other hand, 50.9 % of nurses in Indonesia reported experiencing work-related stress in 2017 (8).

As for the death rate for health workers, in Indonesia, in Indonesia, particularly nurses, the number of nurses who died on August 3,

2021, according to Indonesia National Nurse Association (PPNI) statistics of August 3, 2021, was distributed among 540 individuals in 34 provinces in Indonesia. On the other hand, as of July 16, 2021, 43 health workers had died in South Sulawesi. The COVID-19 outbreak has put a lot of pressure on health professionals, especially nurses, who deal directly with the COVID-19 patients. Furthermore, the protocol requiring health personnel to wear standard personal protective equipment (PPE) during patient treatment poses a challenge during the COVID-19 pandemic (9,10).

In South Sulawesi Province, particularly in Makassar, seven COVID-19 referral hospitals served as health facilities during the pandemic. Among the 7 COVID-19 Referral Hospitals in Makassar, Daya Regional General Hospital is a type B hospital with the third highest number of COVID-19 patients after Wahidin General Hospital and Dadi General Hospital, with around 1 000 COVID-19 cases as of February 2021 (Daya Hospital Medical Record) and 71 nurses in total. Meanwhile, Wahidin Hospital is a type A hospital with over 4 500 COVID-19 cases and 300 health workers treating COVID-19 patients, and Dadi Hospital is likewise a type A hospital with 3 997 COVID-19 cases and 266 health workers treating COVID-19 patients (11).

Based on the highest number of COVID-19 cases among these three hospitals, Daya Hospital has the fewest nurses among the two other hospitals, thus nurses may face work fatigue owing to the increasing number of COVID-19 cases (8).

According to Rosyanti and Hadi (12), stress-related reactions encountered by hospital health workers include changes in concentration, impatience, anxiety, insomnia, decreased productivity, and interpersonal problems. In subsequent cases, they will experience more severe psychological symptoms, separation from family, an abnormal situation, increased exposure, fear of COVID-19 transmission, feelings of inability to cope with a poor prognosis, inadequate technical facilities, and inadequate personal protective equipment.

Daya Regional General Hospital is one of the referral hospitals with a modest number

of permanent and temporary medical workers whose purpose is to serve patients at Daya Hospital. As one of the biggest hospitals, Daya Regional General Hospital certainly has implemented SMK3 (Occupational Health and Safety Management) to guarantee the security of its workers. However, the implementation is not proper yet, as evidenced by the data regarding the existing work-related accident reports, in which there were seven work-related accident cases in 2015, three cases in 2016, two cases in 2018, and nine cases in 2019 (8).

Many workers underestimate work risks; thus, they do not use safety equipment even when it is accessible, and also face high levels of work stress. The purpose of this study was to investigate the relationship between the implementation of an occupational safety and health management system and the stress levels of health workers at the Daya Regional General Hospital in Makassar.

METHOD

This study employed both quantitative and qualitative (combined) methods. The analysis used is descriptive-analytic. This study was conducted between May and June of 2022 at Daya Hospital in Makassar. This study included 73 nurses as participants. The sample in this study amounted to 61 respondents who met the criteria. The research informants were OSH officers, IPCLN officers (Infection Prevention and Control Link Nurses), and heads of nursing units. Data collecting methods include interviews, observation, and documentation. In addition to the instruments employed, interview guides, tape recorders, stationery, and cameras are also utilized. The data utilized is primary data, consisting of data collected from respondents regarding the hospital occupational health and safety (K3RS) program implementation, workload, work shifts, and years of service using questionnaires, in-depth interviews, and observations. Secondary data includes the overall population and a description of the research site collected from the Daya Regional General Hospital in Makassar City. This study included questionnaires, interview guides, and observation sheets as its research instruments.

Data were collected through structured interviews, which are interviews with officers who act as respondents, and in-depth interviews and observations, which are used to collect qualitative data. The in-depth interviews were conducted by gathering data from informants, recording it with a tape recorder, and then transcribing it into transcripts for each informant, which were categorized according to the examined variables. While the observation was carried out through direct observation, the aim was to ensure the adequacy and completeness of the list of questions and the seen data so that conclusions could be reached based on theory.

In this study, the frequency distribution of respondents for each variable was determined using univariate analysis. Bivariate analysis is used to evaluate the relationship between independent variables and dependent variables. The qualitative analysis technique employed is content analysis, which combines the results of in-depth interviews and observations before reaching conclusions. There are 3 (three) steps in the data analysis process, namely Data Reduction, Data Presentation, and Conclusion Drawing/ Verification. The validity of the data, or validity in qualitative research, is the belief that the researcher obtained and accurately portrayed it, and it refers to the selection of measuring methods capable of representing what the claims in the measurement are. To determine the reliability of qualitative data, triangulation is utilized. The triangulation employed in this study is source triangulation, method triangulation, and data triangulation.

RESULT

1. Univariate analysis

Univariate analysis was used to analyze each variable descriptively. This analysis aims to determine the characteristics of each variable.

According to Table 1, the implementation of K3RS at Daya Hospital in Makassar City was categorized as good as staged by the majority of patients (48, or 78.7 %), while just 13 patients fall into the poor category (21.3 %). The majority of health workers worked in the night shift by 30 people (49.2 %), while in the morning shift,

by 15 people (24.6 %). In addition, 24 health workers (39.3 %), had light workloads, while 37 health workers (60.7 %) had heavy workloads. Additionally, the majority of health workers (41 %) belonged to the group with a long working tenure (5 years), while the group with a new tenure (5 years) included as many as 36 people (49 %). The majority of health workers' work stress was found to be in the category of light work stress, with 15 people (24.6 %), while 46 people (75.4 %) were in the category of heavy work stress.

Table 1. Distribution of Frequency percentage of the variables studied

Variable	(n)	(%)
K3RS Implementation		
Good	48	78.7
Poor	13	21.3
Work Shift		
Morning	15	24.6
Afternoon	16	26.2
Evening	30	49.2
Workload		
Light Workloads	24	39.3
Heavy Workloads	37	60.7
Years of Service		
Old (≥ 5 years)	25	41.0
New (<5 years)	36	59.0
Work Stress		
Mild	15	24.6
Severe	46	75.4

Source: Primary Data, 2022

2. Bivariate Analysis

Bivariate analysis was employed to assess the relationship between the two variables at hand, namely the dependent variable (work stress) and the independent variables (K3RS implementation, work shifts, workload, and years of service). The following is the outcome between bivariate analysis of dependent and independent variables.

Based on Table 2 in the preceding section, the variable implementation of K3RS variable was satisfactory with mild work stress for as many as 15 participants (24.6 %), but the implementation of K3RS was poor with no mild work stress (0

IMPLEMENTATION OF OCCUPATIONAL HEALTH AND SAFETY

Table 2. The Relationship between the Independent Variable and Dependent Variable among Health Workers during the COVID-19 Pandemic at the Daya Regional General Hospital, Makassar

Variable	Work Stress				Total	P-Value
	Mild		Severe			
	n	%	n	%	N	%
K3RS implementation						
Good	15	24.6	33	54.1	48	78.7
Poor	0	0	13	21.3	13	21.3
Work Shift						
Morning	5	8.2	10	16.4	15	24.6
Afternoon	7	11.5	9	14.8	16	26.2
Evening	3	4.9	27	44.3	30	49.2
Workload						
Light Workloads	10	16.4	14	23.0	24	39.3
Heavy Workloads	5	8.2	32	52.5	37	60.7
Years of Service						
Old (≥ 5 years)	12	19.7	13	21.3	25	41.0
New (<5 years)	3	4.9	33	54.1	36	59.0

Source: Primary Data, 2022.

%). About 33 respondents (54.1 % of the total respondents) said that the implementation of K3RS was inadequate due to heavy work stress, 13 respondents (21.3 % of the total) reported that the implementation of K3RS was poor due to heavy work stress. Based on the findings of the chi-square test, a p-value of 0.026 ($p < 0.05$) was obtained, indicating that there is a correlation between the implementation of K3RS and work stress on health workers during the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital in Makassar.

The work shift variable shows that there are 5 health workers had morning shift with mild work stress (8.2 %) and 10 with severe work stress (16.2 %). The afternoon work shift was related to mild work stress for 7 participants (11.5 %), whereas the evening shift was related to mild work stress for 3 participants (4.9 %) and severe work stress for 27 participants (44.3 %). Based on the findings of the chi-square test, a p-value of 0.027 ($p < 0.05$) was obtained, indicating that there is a relationship between work shifts

and work stress among health workers Daya Regional General Hospital in Makassar during the COVID-19 pandemic.

The workload variable revealed that most respondents experience a light workload with mild work stress by 10 participants (16.4 %), and a heavy workload with light work stress by 5 participants (8.2 %). In contrast, 14 participants (23.5 %) reported a light workload and severe work stress, while 32 participants (52.5 %) were reported to have a heavy workload and severe work stress. Based on the findings of the chi-square test, a p-value of 0.017 ($p < 0.05$) was obtained, indicating that there is a relationship between workload and work stress for health workers at the Daya Regional General Hospital in Makassar City during the COVID-19 pandemic.

The tenure variable revealed that most respondents had either a new position with significant work stress (21.3 %) or a lengthy position with heavy work stress (54.1 %). 12 participants (19.7 %) had a new working period with light work stress, while 3 participants (4.9 %)

had a longer working period with light work stress. Based on the findings of the chi-square test, a p-value of 0.001 ($p < 0.05$) was obtained, indicating that there is a relationship between job tenure and work stress among health workers at the Daya Regional General Hospital in Makassar City during the COVID-19 pandemic.

3. In-depth Variable Interview

a. K3RS Implementation

1. OHS Program

In compliance with Minister of Health regulations, there are eight hospital OSH programs, including risk management, occupational health services, safety and security programs, B3 management, hospital infrastructure management programs, medical equipment management, and emergency preparedness programs. The following is an excerpt from the interview:

“In compliance with Minister of Health regulations, there are eight hospital OSH programs, including risk management, occupational health services, safety and security programs, B3 management, hospital infrastructure management programs, medical equipment management, and emergency preparedness programs. The following is an excerpt from the interview:

“The K3 program at the hospital conforms to this, right? In accordance with the regulations of the Minister of Health, there are eight programs there. The first is the risk management program, followed by occupational health services, then the hospital’s safety and security program, and lastly the fire prevention and control program. The B3 management program continues with the hospital infrastructure management program, medical equipment management program, and disaster emergency preparations program, for a total of eight programs. Aside from that, we all perform double duty because there aren’t enough police, so nobody is responsible for everything, and nothing is exceptional. However, we attempt to incorporate all programs hahaha (laughs). Aside from that, OHS is still new, so we are

currently in the process of reorganizing it and establishing a brand-new structure.” (YS, 56 years old, 20 May 2022)

According to the findings of key informant interviews, the Occupational Safety and Health (OHS) Program is designed to protect worker safety so that they do not suffer injuries or illness on the job by following occupational safety and health laws and regulations.

2. Medical evaluations

OHS officers do not conduct all medical evaluations, but they typically conduct health assessment in all units by collecting reports, identifying them, and providing a report on risk management and safety OHS. The following is an excerpt from the interview:

“It has not been performed here; only periodic health evaluations are performed by the radiologist every year they work. That’s an examination of this food handler, you know? (While asking), food handlers are responsible for serving food contaminated with pathogens, correct? This is typically the dirt that is examined, right? Even if they are wearing gloves, they must still be examined to see whether or not there are germs, as they typically handle food. But in reality, the OHS officers conduct health evaluations in other units, so I typically just take the report and identify it, unless what we make is risk management, right...then work health services, and K3 safety, and after that, the report is made” (YS, 56 years old, 20 May 2022)

According to the results of interviews with key informants conducted by the researchers, OHS officers often conduct health evaluations in all units by collecting reports in each unit, identifying them, and then generating an OHS risk management and safety report.

3. Use of PPE

The management assigns the PPI committee the responsibility of controlling, monitoring, and keeping inventory to ensure that PPE needs are always supplied. Compliance with the use of PPE is constantly inspected alongside PPI officers. The following is an excerpt from the interview:

“It’s safe, inshaAllah, so far, management has assigned the PPI committee the responsibility

of managing, supervising, and keeping inventory to ensure that PPE requirements are always fulfilled. Personal protection equipment, such as goggles, face shields, N95 masks, surgical masks, aprons, gowns, long gloves, gloves, boots, shoe covers, and fabric masks, are worn by everyone. In addition, the same practice applies to the use of masks, hand washing, and social separation when using PPE. The hospital's health protocol regarding the usage of PPE, washing hands, wearing masks, maintaining a safe distance, etc., is transmitted through our information system every hour.” (E, 45 years old, 22 May 2022)

According to the results of interviews with key informants performed by the researchers, the hospital supplied OHS facilities with the essential components of PPE.

4. Hazard identification and prevention

In this case, multiple units report for identifying purposes. The hazard is identified, specifically the incidence of needle sticking, and actions are taken in response, such as performing outreach and posting posters. The following is an excerpt from the interview:

“Most of the time, units report what happens in the field and what happens if something goes wrong. There was once in 2017 there was an incident of a patient being pricked by a needle. We usually analyzed the report, I mean the work incident. There are so many reasons for that, like because they wrongly injected the needle and immediately covered it. It shouldn't be like that, right? So, for the next action, we do communicate and put up posters to prevent it. The hospital needs to have OHS because there are several risks to worker safety and health in the hospital. So, for example, from a pathological point of view, it's particularly susceptible to disease transmission, right? Whether it be tuberculosis or hepatitis, the most terrifying disease is HIV. Then we are here, the hospital workforce, from the director to the garbage collectors. That's all in one unit... the second thing is that we are also here because IPSRS personnel are vulnerable to electrical voltage... that's what causes the Occupational Safety and Health installation to existing...” (YS, 56 years old,

20 May 2022)

Based on the findings of interviews with health workers performed by researchers, hospital activities have the potential to cause harm. Consequently, the idea is that hospitals must have OHS due to worker safety and health.

5. OHS information

There is a culture of behavior in delivering OSH information that is carried out via socializing the delivery of health messages through loudspeakers, standing banners, and posters. The following is an excerpt from the interview:

“The policy is already in place, a decree has been written to stop the spread of COVID-19, and a task force team has been put together to deal with COVID-19. Cultivation of behavior is carried out by socializing,,,Ummm,,,same delivery of health messages through loudspeakers, then... there are standing banners too, there are also posters. At the beginning of entering a patient, whether it's in the emergency room or at the polyclinic, of course, it will go through some screening the incoming patient. If we look at the front, we can see that a screening officer with a thermometer has already started the initial screening by asking about the patient's history and so on. There is already a set of rules, so all patients and all people who are with them go through the screening in the front” (E, 45 years old, 22 May 2022)

According to the results of interviews with key informants performed by the researchers, officers supplied communication media to patients who wanted to use them to influence their attitudes, beliefs, behaviors, and social attitudes.

b. Workload

1. Unskilled work

Workload analysis seeks to estimate the number of individuals and duties given to an officer by determining the number of working hours people used or required to perform a job at a certain time. The following is an excerpt from the interview:

“Just take it on for the sake of responsibility. But here, on average, based on their abilities,

so am I” (YS, 56 years old, 22 May 2022)

According to the findings of the interviews performed by the researchers, the hospital’s ability standards were not intended to increase the officers’ workload so that they could fulfill their tasks and obligations per the agreement.

2. Additional tasks outside the job description

Some informants received it well and worked diligently and consistently, even though the task given was not always relevant to their areas. The following is an excerpt from the interview:

“We welcomed it well, but what’s most important is that it be included in the hospital’s scope, as it is indeed for the hospital’s needs” (F, 45 years old, 23 May 2022)

Based on the findings of informant and key informant interviews indicating that the occurrence of work accidents stems from management dysfunction in efforts to implement Occupational Health and Safety, this situation has an impact on job descriptions where officers must be able to take on additional responsibilities and will affect the health and safety of employees.

3. Task demand

The adjustment between the requirements of the tasks and the skills of the workers must be carefully considered, as the requirements of the tasks and the abilities/competencies of the officers must be balanced and appropriate to prob effectively. The following is an excerpt from the interview:

“Yes, it’s hard because there aren’t enough officers and some friends don’t really get it, so I don’t want to work either.” (E, 45 years old, 22 May 2022)

Based on the results of the interviews, it was determined that the demands of the existing jobs were too demanding since the officers were assigned tasks beyond their capabilities, causing employees to experience weariness and work stress.

c. Years of service

Some officers do not feel workload throughout their assigned work hours. The following is an

excerpt from the interview:

“My certificate is about two decades old. I was never stressed out at work, but I was worried during the covid pandemic because I was afraid of getting sick. This was true even though I was wearing PPE.” (F, 45 years old, 23 May 2022)

However, this statement differs from that of key informant E.

“There isn’t enough work to do, and the staff doesn’t have the same skills as PPI officers, so I’m bored anyway.” (E, 45 years old, 22 May 2022)

According to the results of interviews with informants and key informants, the perceived workload varies significantly amongst individuals.

d. Work shift

1. Applied work shift

Shift work is a time management system that allows employees to change from one shift to another after a certain period. The applicable shifts at the hospital are morning, evening, and evening. The following is an excerpt:

“The work schedule is normal, it changes three times a day, in the morning, evening, and evening. The evening shift is the hardest because the nights are long.” (M, 51 years old, 25 May 2022)

Based on the findings of the interviews, it was determined that the work shifts at Daya Hospital are standard, with morning, evening, and evening shifts.

2. Applied work shift

Standard operating procedures for establishing work shifts to enhance work outcomes and productivity. The hospital has a standard operating procedure, therefore each shift is 8 hours long. The following is an excerpt from the interview:

“There are indeed SOPs that everyone agrees on. We do have to work normal shifts, like morning, afternoon, and evening. If it’s not in the morning, afternoon, or evening, we’re

not doing a normal shift.” (M, 51 years old, 25 May 2022)

According to the findings of interviews with informants, the work shift is normal, and the hospital has agreed to an SOP with defined working hours (from normal working hours) that occur once every 24 hours. There are three shifts in 24 hours, each consisting of eight hours of work.

e. Work Stress

Officers face stress on the job as a result of numerous complaints. The following are extracts from the interview:

“I was stressed, too, during the pandemic. Sometimes, though, patients weren’t being honest about their complaints. So it looks like we failed to notice something, and there were also outside factors, like the patient and his or her family. A big problem is also how hard it is to help educate patients and their families. The hardest thing was on a mental level because the health workers’ minds had been working so hard. Yesterday, the prediction was that the peak would be in April. Eee...what are we doing? We thought, “Wow, the trend has gone down in May,” but it turns out that there are already a lot of patients in April. The graph is actually going up, then it gets here and there. The hope is that it can be controlled safely, but when we look at the numbers in Makassar, we see that the trend is actually getting worse, so I’m still stressed.” (E, 45 years old, 22 May 2022)

Based on the results of the interviews conducted, particularly the limitation of workers, but with the same job description and completion time as before the pandemic, this resulted in a rise in work-related stress for workers, as the problems that developed during the epidemic were more serious than before the pandemic.

DISCUSSION

1. The Relationship between K3RS Implementation and Work Stress

According to the results, there was a significant

relationship between the implementation of K3RS and work stress, meaning that the more OHS is implemented, the less work stress officers experience, and vice versa, if the less OHS is implemented, the more work stress officers experience. Because the implementation of K3RS at Daya Hospital is in accordance with the regulations of the Minister of Health, especially regarding risk management, occupational health services, safety, and security programs, B3 management, hospital infrastructure management programs, medical equipment management, and disaster emergency preparedness programs, this can be interpreted to indicate that the implementation of OHS affects workers’ work stress.

The findings of this study are consistent with Permatasari et al. (13), which indicated that a good hospital is one that preserves safety by establishing guidelines for the application of OHS that are followed by all health workers and directors. Officers have an urgent need for workers’ protection from work hazards or the consequences of the work environment so that workers can feel safe and comfortable while doing their duties and avoid experiencing work-related stress due to a lack of work safety.

According to the results of interviews on health evaluations, neither OHS nor PPI officers conduct all health evaluations; nevertheless, OHS officers typically conduct health evaluations in all units by taking reports in each unit, identifying them, and then compiling an OHS risk management and security report.

According to Sridadi (14), periodic health evaluations are conducted at specific intervals for workers to maintain their health level of workers while at the same time knowing the possibility of work-related influencing factors as early as possible, which must be controlled with preventive measures. The types of evaluations conducted are a complete blood count and urine examination, a physical examination and laboratory examination, a health check, vital signs, a blood sugar check, and a cholesterol screening.

The hospital has supplied OHS facilities with the basic resources of PPE, such as masks, face shields, aprons, hand scoops, safety shoes, work clothes, and helmets, based on the results

of interviews regarding the use of PPE. In addition, management assigns the PPI committee the responsibility of controlling, monitoring, and maintaining inventory to ensure that PPE demands are always met safely. Compliance with the use of PPE is constantly inspected alongside PPI officers. Several units, in this instance, do identification reporting based on the outcomes of interviews about danger identification and incident prevention. This is consistent with a study undertaken by Apriliawati et al. (15) addressing the supervision of the implementation of OSH at Daya Hospital, which has ensured that all work is performed safely and in accordance with established procedures and work instructions. The informant disclosed that facilities and infrastructure such as APAR are maintained every six months.

Based on the findings of interviews addressing OHS information, specifically where workers provide communication mediums to patients who wish to utilize them, to alter attitudes, opinions, behavior, and social standards. In this instance, OHS communication media can be used to socialize the use of excellent PPE to raise the knowledge of staff and patients, which is intended to affect their attitudes and behavior about the right use of PPE. Due to poor communication and limited access to information, there were numerous workplace accidents, which negatively impacted employee performance (16).

2. The Relationship between Work Shift and Work Stress

Based on the results of this study, there was a correlation between work shifts and job stress among healthcare workers. According to the findings of interviews with nurses regarding work shifts, Daya Hospital has standard work shifts consisting of the morning, afternoon, and evening. To optimize the labor force and enhance hospital profitability, the shift work arrangement can have both beneficial and bad effects on an individual's job. In addition to establishing regular methods for scheduling work shifts to maximize job outcomes and productivity. Our results are consistent with Hartono and Siswanto's research, which indicated that there was a significant relationship between work shifts and

work stress in nurses at the Inpatient Section of the Jakarta Hajj Hospital with a p-value of $0.002 < 0.05$ (17).

3. The Relationship between Workload and Work Stress

The study's findings showed that during the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital in Makassar, there was a relationship between workload and work stress among healthcare workers. Based on the results of interviews with informants and key informants conducted by the researchers, it was explained that the hospital's ability standards are not intended to overburden workers so that they can complete their duties and responsibilities following the established agreement and so that the tasks assigned are in accordance with the workers' skills for the efficiency and effectiveness of work. Assigning duties and obligations by the abilities of officers attempting to complete their work on time.

Nurses at the Bitung Regional General Hospital. Based on the results of data analysis on the relationship between workload and work stress, a p-value of 0.0001 is obtained, indicating that the p-value < 0.05 , indicates that there is a relationship between workload and work stress (18). Employee performance is critical, and the hospital must maintain the quality of employee performance. The produced outcomes must be in accordance with the set targets, which are based on the hospital's capability standards so as not to overburden officers and allow them to complete production in accordance with the agreement because they are assigned tasks.

In addition, based on the results of interviews with informants regarding their actions when receiving additional assignments outside the subject, namely that some informants received them well and worked to the fullest and most consistently, even though the assignments were not always in line with their fields, and that there were workers who refused when given tasks that were not in line with their skills because they did not want to add to their workload, it is hoped that human resource management will be improved. It is hoped that human resources would raise awareness of being responsible and maintaining

occupational health and safety (19).

According to the findings of interviews, the demands of the assigned tasks are heavy, because the lack of officers in the field necessitates the assignment of activities outside the field. This causes the majority of workers to endure stress due to the numerous job expectations that are inconsistent with their obligations and tasks. According to the study's findings to change this, an appraisal of the task's demands was carried out so that it was following the worker's abilities. However, this does not imply that workers cannot be trained to adjust to their responsibilities.

4. The relationship between years of service and work stress

During the COVID-19 pandemic at the Daya Regional General Hospital in Makassar, the study discovered that there was a relationship between the length of service and work stress among healthcare workers. Observations indicate that there are workers with a fresh term of service who feel job stress because they are still adjusting to their work environment and the potential risks they face. For workers who have worked for a long time, even if they have a great deal of experience, a routine that is always monotonous might produce boredom and a constrained work atmosphere. In addition, in recent years, since the COVID-19 outbreak, there has been a budget deficit, services have been curtailed, and workers have a meager salary, causing them to be bored.

There is a relationship between years of service and work stress assessed using the chi-square test, and a p-value of $0.015 < 0.05$ was obtained, which means H_0 is rejected and H_a is accepted, therefore it can be inferred that there is a relationship between years of service and work stress (20).

CONCLUSION

There is a relationship between the implementation of K3RS and work-related stress at the Daya Regional General Hospital (RSUD) in Makassar. There is a correlation between workload and work stress at Daya Regional General Hospital (RSUD) in Makassar. There is

a relationship between work shifts and workplace stress at Daya Regional General Hospital (RSUD) in Makassar. In addition, there is a correlation between work shifts and work stress at Daya Regional General Hospital (RSUD) in Makassar.

Commitments and policies should emanate from the top leadership, in this case, the director of the hospital, and be disseminated in the form of a written announcement to all hospital elements regarding the aims, vision, and mission of adopting OHS. Institution should also establish OHS organizational personnel who conform with the criteria or satisfy the standards to manage an OHS organization, i.e., field-specific experts with the necessary educational requirements. Communicating occupational safety and health information to all levels of management, employees, visitors, and hospital patients is also needed. The hospital administration should establish a particular budget to assist the implementation of occupational safety and health at Daya Hospital, in addition to routinely reviewing and enhancing SMK3 to enhance overall OHS performance. Workers should be assigned duties and obligations based on their occupation. Providing additional assistance, such as counseling, frequent physical and mental exercise, such as sports and relaxation, and counseling are also further necessary.

REFERENCES

1. Idoro GI. Comparing Occupational Health and Safety (OHS) Management Efforts and Performance of Nigerian Construction Contractors. *J Constr Dev Ctries.* 2011;16(2):151-173.
2. Asiah N. Evaluation of the Implementation of the Occupational Safety and Health Management System (SMK3) at the Regional General Hospital. Banda Aceh: Zainoel Abidin Banda Aceh; 2020.
3. Amir H. Strategies In Preventing The Transmission Of COVID-19 A Quarantine, Isolation, Lockdown, Tracing, Testing, and Treatment (3t). *Asia-Pasific J Helath Manag.* 2022;17(2):1-6.
4. APA. Stress Statistics. American Psychological Association. 2017. Available from: <https://www.apa.org/news/press/releases/stress>
5. Milczarek M, Schneider E, Gonzalez ER. European Risk Observatory Report. Luxembourg: Luxembourg: European Agency for Safety and Health at Work; 2017.

6. Muchlis N, Amir H, Cahyani DD, Alam RI, Landu N, Mikawati M, et al. The cooperative behavior and intention to stay of nursing personnel in healthcare management. *J Med Life*. 2022;10:1311–1317.
7. Kemenkes. Emerging Infections of the Indonesian Ministry of Health. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. 2021.
8. Dinkes. Profile of the South Sulawesi Provincial Health Office. Department of Health South Sulawesi Province. 2021.
9. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4).
10. Efendi S, Agus AI, Syatriani S, Amir H, Alam RI, Nurdin S, et al. The Effect of Benson Relaxation on Quality of Sleep of Cancer Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 10(G):99-104.
11. RSUD Daya. Hospital Medical Record. Makassar: RSUD Daya; 2021.
12. Rosyanti L, Hadi I. Psychological impact in providing care and health services for COVID-19 patients to health professionals. *Heal Inf Res J*. 2020;12(1):107-130.
13. Permatasari AI, Dwityanto A, Psi S. The relationship between work procrastination and work stress in civil servants. Muhammadiyah University of Surakarta; 2016.
14. Sridadi AR. Guidelines for Collective Labor Agreements: Collective Labor Agreements Between Employers And Labor Unions In Perceptive Human Resource Management. Malang: Empatdua Media; 2018.
15. Apriliawati KD, Ekawati E, Kurniawan B. The Effectiveness of the Implementation of Hospital Occupational Safety and Health Organization Management (K3 RS) at Hospital X Semarang. *J Public Heal (Undip)*. 2017;5(1):387-396.
16. Astari LA, Denny A. The relationship between K3 communication media and the knowledge and attitude of using personal protective equipment among production employees. *J Public Heal Res Community Heal Dev*. 2019;1;2(2):105.
17. Hartono M, Siswanto H. Factors Associated with Levels of Work Stress in Inpatient Nurses at the Jakarta Hajj Hospital in 2017. *J Heal Communities (JUKMAS)*. 2017;1(1):11-22.
18. Melo A V, Kabelu PA, Tucunan AA. The relationship between workload and work stress on nurses at Bethesda Tomohon General Hospital. *Public Health*. 2019;8(7).
19. Mustika IN, Sulistyawati NPD. The role of responsibility in the performance and application of K3 at the Tendan Korean Bbq Restaurant. *Public Health*. 2022;17(5).
20. Muhammad KB, Thamrin Y, Arman A. The Influence of Implementation of Occupational Safety and Health Program on Employee Productivity at PT. Consolidated Electric Power Asia (CEPA). *An Idea Heal J*. 2021;1(02).

Analysis of Prevention of COVID-19 Transmission Measures in People with HIV-AIDS at Jumpandang Baru Public Health Center, Makassar City

Análisis de las medidas de prevención de la transmisión de COVID-19 en personas con VIH-SIDA en el centro de salud pública de Jumpandang Baru, ciudad de Makassar

Adi Putra Pratama^{1*}, Ridwan Amiruddin², Ansariadi³, Nur Nasry Noor⁴, Hasnawati Amqam⁵, Masni⁶

SUMMARY

Considering the COVID-19 pandemic, people with HIV-AIDS are a population that more likely to be immunosuppressed require more attention. People living with HIV-AIDS (PLWHA) are advised to take the same precautions as the general public, including frequent hand washing, coughing etiquette, physical distancing, mask use, and medical attention in the event of symptoms. This study seeks to identify the factors associated with the prevention of COVID-19 transmission among HIV-positive patients at the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar. The research method used was analytic observational with a cross-sectional research design. The total

number of participants in this study was 659 HIV-AIDS patients receiving antiretroviral (ARV) therapy. 188 individuals were chosen as the research sample in the working area of the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar City. Simple random sampling was used for the sampling process. The data were analyzed using SPSS, the Chi-square test, and logistic regression.

The results showed that the variables associated with COVID-19 prevention measures in PLWHA, were knowledge ($p=0.001$), attitude ($p=0.003$), vaccination ($p=0.022$), and ARV treatment ($p=0.038$). However, the family social support variable ($p=0.038 = 0.162$) had no significant relationship. The most related factor is knowledge $Exp(B) = 5.613$. Those with HIV-AIDS who have positive knowledge are 5.613 times more likely to take precautions against COVID-19 than

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.4>

ORCID: 0000-0001-7856-4314¹

ORCID: 0000-0002-0235-4211²

ORCID: 0000-0002-9692-6136³

ORCID: 0000-0003-4961-8517⁵

¹Master Program in Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

²Department of Epidemiology, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Indonesia

Recibido: 20 de noviembre 2022

Aceptado: 28 de noviembre 2022

³Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

⁴Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

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

⁶Department of Biostatistics, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

*Corresponding author: Adi Putra Pratama

Master Program in Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia

E-mail: adiputrapratama758@gmail.com

those with HIV-AIDS who have negative knowledge. The conclusion is that health workers can participate and collaborate in increasing knowledge in the application of health protocols so that people with HIV-AIDS can be protected from COVID-19.

Keywords: COVID-19, HIV-AIDS, preventive measures.

RESUMEN

Ante la pandemia del COVID-19, las personas con VIH-SIDA son una población con mayores probabilidades de estar inmunodeprimido y requerir más atención. Se recomienda a las personas que viven con el VIH-SIDA (PVCVS) que tomen las mismas precauciones que el público en general, incluido el lavado frecuente de manos, la etiqueta al toser, el distanciamiento físico, el uso de máscaras y la atención médica en caso de síntomas. Este estudio busca identificar los factores asociados con la prevención de la transmisión de COVID-19 entre pacientes VIH positivos en el Centro de Salud Pública Jumpandang Baru en Makassar.

El método de investigación utilizado fue analítico observacional con un diseño de investigación transversal. El número total de participantes en este estudio fue de 659 pacientes con VIH-SIDA que recibían terapia antiviral (TAV). Se tomaron muestras de 188 individuos en el área de trabajo del Centro de Salud Pública Jumpandang Baru en la ciudad de Makassar. Para el proceso de muestreo se utilizó un muestreo aleatorio simple. Los datos fueron analizados utilizando el SPSS, la prueba de Chi-cuadrado y regresión logística,

Los resultados mostraron que las variables asociadas a las medidas de prevención de COVID-19 en PVCVS fueron conocimiento ($p=0,001$), actitud ($p=0,003$), vacunación ($p=0,022$) y tratamiento ARV ($p=0,038$). Sin embargo, la variable apoyo social familiar ($p=0,038$) = 0,162 no tuvo relación significativa. El factor más relacionado es el conocimiento Exp (B) = 5,613. Las personas con VIH-SIDA que tienen conocimientos positivos tienen 5,613 veces más probabilidades de tomar precauciones contra el COVID-19 que las personas con VIH-SIDA que tienen conocimientos negativos.

La conclusión es que los trabajadores de la salud pueden participar y colaborar en aumentar el conocimiento en la aplicación de los protocolos sanitarios para que las personas con VIH-SIDA estén protegidas del COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, VIH-SIDA, medidas preventivas.

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 (1). According to live report data from Wordometers, as of April 19, 2022, the total number of confirmed cases worldwide has reached 503 131 834 people, with 6 200 571 deaths, in which the United States has the highest incidence rate globally, with 79 896 146 cases (2).

More than two years have passed since the COVID-19 pandemic began in Indonesia. The government has made efforts to reduce the transmission rate, including the implementation of extensive social restrictions in several regions. However, the government indicated that COVID-19 will continue to spread in the community. On April 20, 2022, the number of COVID-19 cases increased dramatically, and the number of new cases in Indonesia reached 45 091 cases (0.74 %), 155 974 deaths, and 6 042 010 confirmed cases (2).

As of April 20, 2022, the cumulative development of COVID-19 cases in South Sulawesi Province reached 143 394 confirmed cases (2.37 %), with 2 471 deaths and 140 850 recoveries. Meanwhile, cumulative case developments in Makassar City as of April 21, 2022, were reported as 64 094 confirmed cases (1.06 %), 1 103 deaths, and 62 991 recoveries (2).

The COVID-19 pandemic has resulted in extremely serious problems that affect numerous industries. In addition to being a global issue, the state of the COVID-19 pandemic has had a significant impact on the lives of people with human immunodeficiency virus (HIV)-associated autoimmunity, and it appears that people with HIV-AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) are battling multiple viral pandemics, including COVID-19 infection. The conflict begins with access to food, nutrition, medical care, and social life. All HIV/AIDS-related resources and infrastructure have been redirected to COVID-19 preventive efforts (3). During the COVID-19 pandemic, the government had to deal with HIV-AIDS cases with extra caution.

The concern over the increased risk for severe COVID-19 disease for PLHIV may assume that PLHIV is more likely to be immunosuppressed. HIV infection is associated with abnormal humoral and T-cell-mediated immune responses, resulting in increased susceptibility to numerous opportunistic infections. Under this rationale, particular caution is warranted for PLHIV with low CD4 cell count, advanced disease, high viral load, and those not taking antiretroviral treatment (ART). Consequently, it is essential to properly monitor and educate people living with HIV (PLWHA) during treatment, particularly during the COVID-19 pandemic (2).

In 2020, according to the World Health Organization (WHO), there will be 38 million people infected with HIV-AIDS, 1.7 million new infections, and 700,000 HIV-AIDS-related deaths worldwide. With a total of 25.7 million cases, Africa has the highest number of HIV/AIDS cases compared to other continents. Southeast Asia is ranked third with 3,7 million HIV/AIDS cases. Of the 38 million people who will be infected with HIV-AIDS in 2020, 36,2 million will be elderly and 1.8 million will be children aged 15 and younger.

According to the death rate, there will be 690,000 HIV-AIDS-related deaths worldwide in 2020. According to data (4), 50 percent of those infected are 15- to 24-year-olds who are exposed daily, and 30 to 40 million people between the ages of 15 and 24 live with HIV-AIDS worldwide.

Before the outbreak of the COVID-19 pandemic, the number of HIV-AIDS transmissions in Indonesia fluctuated and increased annually. The number of people infected with HIV in Indonesia has increased dramatically over the past eleven years. 50 282 people are living with HIV, of whom 7 036 (13.9 %) develop AIDS. From 46 659 AIDS cases in 2018, the number of individuals living with HIV/AIDS increased to 10 190 (21.8 %). East Java had the highest number of HIV-AIDS cases with 8 935 cases (17.76 %), followed by DKI Jakarta with 6 701 cases (13.32 %), West Java with 6 066 cases (12.06 %), Central Java with 5 630 cases (11.19 %), and Papua with 3 753 cases (7.46 %) (4).

With 14 115 cumulative HIV-AIDS cases in March 2020 (27.88 %), South Sulawesi ranks

among the top 10 provinces and the number continues to rise (South Sulawesi Health Office, 2022). On the other hand, the number of HIV-AIDS cases in Makassar City from 2018 to 2020 was estimated to be 3 246 (24.27 %). According to data from 2020, out of 908 people, 704 were infected with HIV (77.53 %) and 204 were infected with AIDS (22.46 %) (2).

People with HIV-AIDS (PLWHA) with a high rate of transmission must be taken seriously by developing special policies to combat the COVID-19 pandemic. According to data published by the Centers for Disease Control and Prevention, people infected with HIV (PLWHA) have a greater risk of contracting COVID-19, particularly those with low CD4 cell counts (200 cells/mL), compared to non-HIV-infected patients (5). Findings from (6) in the UK, indicate that those infected with HIV have a 63 % to 130 % greater risk of dying from COVID-19 than those who are not. There is a possibility that HIV-positive individuals will carry other diseases, such as tuberculosis, diabetes, heart disease, and hypertension, which commonly affect HIV-positive individuals (PLWHA) (7).

According to the World Health Organization (WHO), the risk of COVID-19 infection in a person infected with HIV is higher; thus, people living with HIV-AIDS (PLWHA) who have not received confirmation of the virus with antiretrovirals (ARVs) are susceptible to opportunistic infections that spread in the environment (2). Because their immune system has not recovered, they are also susceptible to contracting other diseases. The results of observations (8) revealed that people with HIV-AIDS believed they were at a high risk of contracting COVID-19 (81.3 percent) and at a high risk of dying from COVID-19 (21.3 percent); thus, a person infected with HIV-AIDS should take maximum precautions to prevent the spread of COVID-19.

It is recommended that a person infected with HIV-AIDS take the same precautions as the general population following the rules and notice from the World Health Organization (WHO) and the Indonesian Ministry of Health to wash hands frequently, apply to sneeze and coughing etiquette, maintain physical and social distance, wear a mask, seek medical attention if

experiencing symptoms, and isolate oneself if experiencing symptoms or coming into contact with a positive COVID-19 test (10). Knowledge is crucial in determining the readiness of people's attitudes, particularly those of people with HIV-AIDS (PLWHA), to receive behavioral change measures from health authorities. In addition, assessing the community's knowledge of COVID-19 is essential to better understand and address knowledge gaps in disease prevention (13).

A person living with HIV/AIDS (PLWHA) requires social support from his community to manage stress and maintain resilience. Social support is an external factor that influences resilience. The family, according to Lemme is distinct from other social interaction systems. It is separated from its independent prevention model in this context. Thus, social support from the family plays a crucial role in the formation of an individual's life. Families can provide social support by providing love, care, and support in the form of family goods and services that can motivate an HIV-positive individual (PLWHA) (13).

The COVID-19 vaccination is an effective method for preventing the spread of the COVID-19 virus. It is recommended that people living with HIV-AIDS (PLWHA) receive the COVID-19 vaccine to prevent serious illness from SARS-CoV-2 and potentially reduce the risk of exposure to SARS-CoV-2. PLWHA should continue to receive ART regularly (WHO, 2022).

Globally, 378 cases of COVID-19 in HIV have been reported to date, with 101 cases in England and 122 cases in the United States, according to available research data (14). In the meantime, Indonesia recorded 77 positive cases of COVID-19 between March and August of 2020, including 8 deaths among HIV-positive individuals. As of March 27, 2022, there have been 2 confirmed cases and deaths of PLWHA with COVID-19 in Makassar City (15).

According to the HIV-AIDS surveillance book and the pre-antiretroviral register at the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar City, there were very few HIV-positive individuals with confirmed COVID-19 case. One HIV-AIDS patient has been confirmed to have

COVID-19. The low number of COVID-19 cases reported is attributable to the limited COVID-19 testing conducted by healthcare professionals among HIV-positive individuals (PLWHA). However, despite the lack of data on HIV-AIDS patients with confirmed COVID-19 infection, it deserves serious consideration because HIV-AIDS patients have a history of opportunistic tuberculosis infection. There are 50 cases, and 151 individuals have discontinued ARV drug use.

COVID-19 is currently experiencing viral mutations that cause it to spread more rapidly, and the population of people with HIV-AIDS (PLWHA) is susceptible to COVID-19 disease, so there is a need for heightened concern on the risk of transmission to determine what factors are associated with COVID-19 prevention measures in people living with HIV-AIDS (PLWHA).

METHOD

This researcher applied an analytic cross-sectional observational study approach. The research was conducted at the Jumpandang Baru Public Health Center on Jl. Ir. H. Juanda No. 1 in Makassar. This study was conducted between July 1 and August 31, 2022. In 2022, the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar, Indonesia, had a population of 659 HIV-positive individuals undergoing ARV therapy. This study's sample consisted of individuals with HIV/AIDS in the service area of the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar City who were willing to take part in the study.

The research population was sampled using a simple random technique. Questionnaires were distributed to respondents for the collection of primary data. In the meantime, secondary data were collected from medical record books at the Jumpandang Baru Public Health Center, and a literature review was conducted.

The instrument in this research was a structured questionnaire that had been tested first by testing the validity and reliability. Statistical Product and Service Solutions (SPSS) was used for data processing. Before data analysis, data were edited, coded, entered, processed, and cleaned.

ANALYSIS OF PREVENTION OF COVID-19 TRANSMISSION MEASURES

This study's data analysis was conducted using statistical analysis, including univariate, bivariate, multivariate, candidate selection, and multivariate analysis. The data was presented in tabular format, including a frequency table (one-way tabulation) and a cross-tabulation (two-way tabulation).

RESULT

The distribution of respondents' characteristics can be seen in Table 1.

Table 1

Distribution of Respondents Based on Gender, Age, Occupation, and Education at the Puskesmas Jumpandang Baru Makassar City

Respondent Characteristics	Numbers of Respondents (n= 188)	
	n	%
Gender		
Male	146	77.7
Female	42	22.3
Age (years)		
20-29	98	52.1
30-39	65	34.6
40-45	16	8.5
46-54	9	4.8
Occupation		
Unemployed	72	38.3
Private Employee	57	30.3
Civil Servant	20	10.6
Entrepreneur	39	20.7
Education		
Junior High School	9	4.8
Senior High School	136	72.3
Bachelor's degree	43	22.9

Source: Primary Data, 2022

Table 1 shows that most respondents are male, 146 individuals (77.7 %). Most respondents, 98 (52.1 %) fall between the ages of 20 and 29. In addition, it reveals that more respondents are unemployed, a total of 72 individuals (38.3 %).

Seventy-two percent of respondents were high school graduates or a total of 136 individuals.

Table 2 indicates that, out of 188 respondents, 111 (59.0 %) have a good level of knowledge, while 77 (41 %) have inadequate knowledge. For the variable of family social support, 147 respondents (78.2 %) have poor family social support, compared to 41 respondents (21.8 %) with good family social support.

Table 2

Distribution of Respondents Based on Research Variables at Jumpandang Baru Public Health Center Makassar City

Research Variable	Numbers of Respondents (n=188)	
	N	%
Knowledge		
Poor	77	41.0
Good	111	59.0
Family Social Support		
Poor	147	78.2
Good	41	21.8
Attitude		
Poor	74	39.4
Good	114	60.6
Vaccination		
No	55	29.3
Yes	133	70.7
ARV Treatment		
Compliance	75	39.9
Non-Compliance	113	60.1
COVID-19 Preventive measure on People Living with HIV-AIDS		
Poor	32	17.0
Good	156	83.0

Source: Primary Data, 2022.

The attitude variables contain more respondents with positive attitudes, 114 respondents (60.6 %), than respondents with negative attitudes, 74 respondents (39.4 %). Then, the vaccination variable has more respondents who have been vaccinated for COVID-19 than those who have not been vaccinated for COVID-19, with 133 respondents (70.7 %) instead of 55 respondents (29.3 %).

The ARV treatment variable has a greater proportion of patients in the compliant category, 113 respondents (60.1 %), than in the non-compliant category, 75 respondents (39.9 %). Lastly, the dependent variable, which is the level of COVID-19 prevention measures, has a greater proportion of respondents in the good category, 156 respondents (83 %) as opposed to 32 respondents (17 %) in the poor category.

A bivariate analysis was performed to determine the relationship between the independent variables (knowledge, social support from family, attitudes, vaccination, and ARV treatment) and the dependent variable (ARV treatment) (COVID-19 prevention measures on people with HIV-AIDS). Cross-tabulation analysis was used to conduct bivariate analysis (Table 3).

Table 3
The Relationship of Research Variables with COVID-19 Prevention Measures in PLWHA
at the Jumpandang Baru Public Health Center Makassar City

Independent Variable	Poor		Good		N	Total %	p-value
	n	%	n	%			
COVID-19 Preventive Measure on People Living with HIV-AIDS							
Knowledge							
Poor	5	6.5	72	75.7	77	100	0.001
Good	27	24.3	84	93.5	111	100	
Family social support							
Poor	28	19.0	119	81.0	147	100	0.162
Good	4	9.8	37	90.2	41	100	
Attitude							
Poor	5	6.8	69	76.3	74	100	0.003
Good	27	23.7	87	93.2	114	100	
Vaccination							
No	4	7.3	51	78.9	55	100	0.022
Yed	28	21.1	105	92.7	133	100	
ARV Treatment							
Compliance	18	24.0	57	76.0	75	100	0.038
Non-compliance	14	12.4	99	87.6	113	100	
Total	32	17.0	156	83.0	188	100	

Source: Primary Data, 2022

The knowledge variable reveals that 5 respondents (6.5 %) with HIV-AIDS have poor knowledge and poor COVID-19 prevention measures, whereas 72 respondents (75 %) have poor knowledge and good COVID-19 prevention measures. Then, 27 respondents (24.3 % of the sample) had good knowledge of COVID-19 prevention measures, and 84 respondents (93.5 % of the sample) had both good knowledge and good COVID-19 precautions.

Based on the results of the Chi-square test, it is evident that the p-value ($p = 0.001$) is less than or equal to 0.05, indicating that H_0 is rejected. This means that there is a relationship between knowledge and preventive measures for COVID-19 in people with HIV-AIDS.

The family social support variable reveals that 28 HIV-positive respondents (19 %) had poor family social support and poor COVID-19 prevention measures, while 119 respondents

(81.0 %) had poor family social support and good COVID-19 prevention measures. The number of respondents with good family social support and poor COVID-19 prevention measures was 4 (9.8 %), and the number of respondents with good family social support and good COVID-19 prevention measures were 37 (90.2 %).

According to the results of the Chi-square test, the value ($p = 0.162$) is greater than 0.05, indicating that H_0 is accepted. This indicates that there is no association between family social support and COVID-19 prevention measures in HIV/AIDS patients.

In the vaccination variable, there are 4 respondents (7.3 %) with HIV-AIDS who are not vaccinated with poor COVID-19 prevention measures, and 51 respondents (92.7 %) who are not vaccinated with good COVID-19 prevention measures. The number of respondents who were vaccinated with inadequate COVID-19 precautions was 28 (21.1 %), while the number of respondents who were vaccinated with good COVID-19 precautions was 105 (78.9 %).

Based on the results of the Chi-square test, the p-value ($p = 0.022$) is less than 0.05, meaning that the null hypothesis (H_0) is rejected. This indicates a correlation between vaccination and COVID-19 prevention measures in HIV-AIDS patients.

The ARV treatment variable reveals that 18 respondents (24 %) do not comply with ARV treatment with poor COVID-19 prevention measures, whereas 57 respondents (76 %) do not comply with ARV treatment with good COVID-19 prevention measures. The number of respondents who comply with ARV treatment with inadequate COVID-19 prevention measures was 14 (12.4 %), while the number of respondents who comply with ARV treatment with good COVID-19 prevention measures was 99 (87.6 %).

Based on the results of the Chi-square test, the p-value ($p = 0.038$) is less than 0.05, meaning that the null hypothesis (H_0) is rejected. This indicates a relation between ARV treatment and COVID-19 prevention measures in HIV-AIDS patients.

The purpose of multivariate analysis is to determine the most important variable among the dependent variable and several independent

variables. In this multivariate analysis, the logistic regression test is utilized. There are multiple steps involved in logistic regression analysis, including:

Candidate Selection

At this stage, all independent variables related to COVID-19 prevention measures in people living with HIV/AIDS (PLWHA) will be selected to determine which variables are eligible for inclusion in the multivariate test model. The independent variables tested were knowledge, family social support, attitudes, vaccination, and ARV treatment.

In logistic regression, the eligible variables are those with a significance level (sig.) or p-value of 0.025 when using the "Enter" method, or in other words, performing a logistic regression between each independent variable and the dependent variable individually (Table 4).

Table 4

Results of Analysis of Logistic Regression Selection with COVID-19 Prevention Measures for PLWHA at Jumpandang Baru Public Health Center Makassar City

Variable	p-value
Knowledge	0.001
Attitude	0.003
Family Social Support	0.162
Vaccination	0.022
ARV Treatment	0.038

Source: Primary Data, 2022.

The results of the multivariate selection analysis using the logistic regression test indicate that family social support ($p = 0.162$) was ineligible to be included in the multivariate test. Its p-value was greater than 0.25, whereas knowledge ($p = 0.001$), attitude ($p = 0.003$), vaccination ($p = 0.022$), and ARV treatment ($p = 0.038$) were eligible to be included because their p-values were less than 0.25.

A multivariate analysis was conducted after the selection of several independent variables and the acquisition of the variables that were eligible for inclusion. The outcomes of the multivariate analysis are presented in the table below.

Multivariate Analysis Stage

A multivariate analysis was conducted after the selection of several independent variables and the acquisition of the variables that were eligible for inclusion (Table 5).

Table 5

Results of Analysis of Logistic Regression Selection with COVID-19 Prevention Measures for PLWHA at Jumpandang Baru Public Health Center Makassar City

Variable	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95 % C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
Knowledge	1.725	0.527	10.704	1	0.001	5.613	1.997	15.775
Vaccination	1.363	0.578	5.555	1	0.018	3.907	1.258	12.132
ARV Treatment	-846	0.417	4.120	1	0.042	0.429	0.189	0.971
Constant	1.174	0.324	13.123	1	0.0001	3.235		

Source: Primary Data, 2022

According to Table 5, the results of the multivariate analysis using the logistic regression test revealed three variables related to COVID-19 prevention measures in people with HIV/AIDS (PLWHA) that were statistically significant with a p-value less than 0.05. These are awareness ($p=0.001$), vaccination ($p=0.018$), and ARV therapy ($p=0.042$). The dominant factor that is related to COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) the most is the knowledge variable with a value (OR: 5,613, 95 % CI: 1,997, 15,775). People with HIV-AIDS with greater knowledge were 5.61 times more likely to take COVID-19 prevention measures than those with HIV-AIDS with less knowledge.

DISCUSSION

This study aims to examine the relationship between the studied variables and the analysis of COVID-19 prevention measures in HIV-positive individuals at the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar. The research demonstrates a correlation between HIV-AIDS patients' knowledge, attitudes, vaccination, ARV treatment, and COVID-19 prevention measures (PLWHA). In contrast, family social support did not demonstrate a significant correlation. The

results of each variable will be discussed below, based on the findings of previous data analysis.

Knowledge in relation to the prevention of the spread of COVID-19 plays an important role in increasing public awareness of the importance of information to reduce morbidity and mortality due to COVID-19 transmission (16).

Knowledge was found to have a significant relationship with COVID-19 prevention measures among people living with HIV/AIDS (PLWHA) ($p = 0.001$). 84 respondents (75.7 %) have a solid understanding of effective COVID-19 prevention measures. Several factors, such as type of work, education, age, experience, culture, and information, influence a person's understanding of particular subjects (17).

Knowledge acquired by a person is mostly from the educational process, both formal and non-formal education. Experience, both one's own and the experiences of others, can be a source of knowledge in addition to the educational process. In addition, knowledge can be gathered from the mass media and the outcomes of environmental interactions (18).

Most respondents possess excellent levels of knowledge. This condition is supported and influenced by the respondents' levels of education, with the majority of respondents holding a high

school diploma (136 respondents, 22.9 %) and a bachelor's degree (43 respondents, 72.3 %). Education has the greatest impact on knowledge. The findings of this study indicate that respondents have an excellent understanding of COVID-19. This is consistent with research indicating a connection between education and COVID-19 prevention behavior in the community. The higher a person's education level, the better at preventing COVID-19. According to the respondent's knowledge of COVID-19, people with HIV-AIDS always follow health protocols, such as washing hands, using hand sanitizer, wearing masks when leaving the house, exercising, practicing physical distancing and self-isolation when sick, and consuming nutritious food.

Although most respondents have good knowledge, there are still poor COVID-19 prevention measures for HIV-AIDS patients with poor knowledge (24.3 %). The number of HIV-positive individuals who lack this knowledge is not insignificant. Additionally, COVID-19 is a virus that can cause respiratory infections and even death. Therefore, increasing the knowledge of people living with HIV-AIDS should be a serious concern for health workers.

This is in line with the findings of research on the Chinese population where it was determined that there is a correlation between knowledge and attitudes regarding COVID-19 prevention (OR: 0.75-CI OR 0.90, $p < 0.001$). Thus, better knowledge becomes a protective factor in COVID-19-preventive behavior. In effect, it can be concluded that HIV-positive individuals need the knowledge to guide their efforts to prevent COVID-19 infection. This means that the more HIV-positive individuals know about COVID-19, the more likely they are to take precautions against the virus. Conversely, the less HIV-AIDS patients know about COVID-19, the less likely they are to take preventative measures against COVID-19. It demonstrates that knowledge is one of the variables associated with COVID-19 prevention measures in HIV/AIDS patients.

The primary supporter of people living with HIV-AIDS (PLWHA) is family social support, which plays a central role as a companion in daily life, dealing with both disease prevention and treatment supervision. The family is the basis of treatment for every patient with a chronic disease such as HIV-AIDS. Complex problems ranging

from physical, mental, and social conditions (stigma and discrimination) are likely to affect the treatment process and quality of life of people living with HIV/AIDS (19).

The relationship between the levels of family social support and COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) was found not significant. The percentage of HIV-positive individuals who have poor family social support and poor COVID-19 prevention measures. People with HIV-AIDS reported that they did not receive adequate social support from their families because their disease status was unknown to them, let alone special attention in implementing health protocols, and providing hand sanitizer masks, and nutritious food.

This is consistent with the findings of the study (20), which revealed that the majority of people living with HIV/AIDS (PLWHA) did not feel supported by their families. This may occur because many of them continue to keep their HIV status a secret and because they do not live with family members and have been independent during health monitoring and treatment. On the contrary, another research study (21) found that the relationship between family social support and COVID-19 prevention behavior was statistically significant, indicating that the majority of respondents acknowledged that their families provided them with strong support. The assistance received includes both informational and emotional support. The family reminded respondents to wash their hands and, if leaving the house, to wear a mask, maintain a physical distance, and bring hand sanitizer.

Thus, it is clear that the less family social support given to people living with HIV-AIDS, the less attention they will pay to taking preventive measures against COVID-19; conversely, the more family social support, the more attention people living with HIV-AIDS will pay to prevent COVID-19. It indicates that social support from family is one of the factors associated with COVID-19 prevention measures in HIV-positive individuals.

Attitude is a predisposing factor in disease prevention efforts, attitude is a factor that influences a person in preventing the outbreak of disease because disease prevention efforts correlate with people's attitudes. A person's

attitude is also influenced by their level of knowledge; a solid understanding of COVID-19 prevention is the foundation of a person's attitude toward the disease's prevention.

Our data indicate that attitude has a significant relationship with COVID-19 prevention measures among people with HIV/AIDS, where 93.2 % of respondents have a positive attitude toward good COVID-19 prevention measures. As many as 84 respondents (93.5 %) with HIV/AIDS have a good attitude toward taking preventative measures against COVID-19 and have a relationship with good knowledge. Based on the data of the respondent's responses, it is stated that the respondents had undergone a medical examination by the healthcare service when experiencing fever, dizziness, and dry cough for an extended period, as well as implementing health protocols, such as wearing a mask when leaving the house, maintaining distance, and maintaining personal hygiene (personal hygiene) to prevent COVID-19 transmission.

This is consistent with the research finding (22) indicating that there is a relationship between attitude and COVID-19 prevention practices, with 70.9 % of respondents with a score (OR: 4.300, 95 % CI: 2.351, 7.868), indicating that students with a positive attitude have a 4.300 times impact on COVID-19 prevention practices. Receiving information from television (74.9 %), being an active user of social media (65 %) and having a high level of knowledge (81.8 %) all influence the respondents' attitude toward implementing COVID-19 prevention practices.

According to the findings of the same study conducted by (23), attitudes and COVID-19 prevention measures are related. Most Murtajih Village residents are in favor of preventing the spread of COVID-19, as 53 individuals (58.5 %) hold positive views. A respondent's attitudes are influenced by his or her knowledge of COVID-19, such that the respondent can determine and make decisions regarding COVID-19 prevention.

While the results of a different study conducted by (24) indicated that of 1,096 respondents, 50.8 % had negative public attitudes toward the occurrence of the COVID-19 pandemic. This is because individuals with poor knowledge are 4,992 times more likely to have a negative attitude than those with good knowledge.

A person's behavior will be influenced by his or her level of knowledge about preventing COVID-19. The more positive the attitude of people with HIV/AIDS, the more effective their efforts to prevent COVID-19 will be. On the contrary, the fewer efforts made to prevent COVID-19 are proportional to the attitude of HIV-positive individuals. This indicates that attitude is one of the variables associated with COVID-19 prevention measures in people with HIV/AIDS.

The COVID-19 vaccination is an integral part of a comprehensive and integrated response to the COVID-19 pandemic, which includes the implementation of health protocols such as practicing physical distance, washing hands with soap, wearing masks, the COVID-19 vaccination, and 3T (Test, Tracing, Treatment) (25). Vaccination can reduce COVID-19 transmission as well as COVID-19-related morbidity and mortality. It can also help in achieving herd immunity and protecting the community from COVID-19 so that the community can continue to be socially and economically productive.

The level of vaccination was found to have a significant correlation with COVID-19 prevention measures among individuals living with HIV/AIDS. In effect, 92.7 % of respondents were vaccinated against COVID-19 with effective COVID-19 prevention. With this percentage, people living with HIV/AIDS (PLWHA) who were vaccinated realized that, as a population susceptible to diseases such as COVID-19, getting vaccinated helps maintain immune resistance and protects against COVID-19 exposure. In addition, the presence of this vaccine can mitigate more severe impacts or side effects in HIV/AIDS patients who test positive for COVID-19. This action is identical to the WHO recommendation (2020), which states that people with HIV/AIDS should be a population of particular concern for COVID-19 vaccination based on the epidemiological setting.

This is consistent with the findings of the study (26) indicating that HIV-positive individuals who received the COVID-19 vaccine exhibited positive outcomes and received the same benefits as other individuals. Using a standard vaccination regimen protected exposure to COVID-19 among people living

with HIV-AIDS (PLWHA) with CD4+ > 350 cells/L, according to the same study conducted by (27). WHO (2020) currently recommends the use of COVID-19 vaccines (AstraZeneca/Oxford, Johnson and Johnson, Moderna, Pfizer/BioNTech, Sinopharm, and Sinovac) to protect HIV-positive individuals from COVID-19. The COVID-19 vaccination is associated with the prevention of COVID-19 in HIV-positive individuals. This indicates that the greater the number of people with HIV-AIDS (PLWHA) who are vaccinated against COVID-19, the greater the protection against severe impact or effects when diagnosed with COVID-19.

According to a study HIV-positive individuals who take tenofovir disoproxil fumarate (TDF) can prevent SARS-CoV-2 infection. To prevent COVID-19, it is necessary to take the same precautions as the general public (28).

The level of ARV treatment was found to have a significant relationship with COVID-19 prevention measures among people living with HIV/AIDS (PLWHA), since 87.6 %, or 99 respondents, adhere to ARV treatment with effective COVID-19 prevention measures. People with HIV-AIDS (PLWHA) believe that inconsistently taking ARV medications at the same time/hour every day will reduce the number of CD4+ cells in the immune system, thereby increasing the risk of COVID-19 infection.

It is shown that if people with HIV (PLHIV) are disciplined and consistent in taking ARVs, their immune systems will improve. In addition to boosting the body's immune system, HIV-positive individuals believe that taking ARVs regularly will maintain the body's stability, increase endurance, and make the body healthier. Although people with HIV can be at risk for infection with COVID-19, people with HIV (PLWHIV) report that there will be a difference in impact between those who take ARVs regularly and those who do not/have not taken ARVs.

On this basis, it can be concluded that the more regularly ARV drugs are taken, the greater the immune system's ability to improve and reduce COVID-19 transmission. On the other hand, the greater the number of people who do not take ARV medications regularly, the greater the risk of COVID-19 transmission among HIV-positive individuals whose immune systems are

compromised. This indicates that adherence to ARV treatment is one of the factors associated with COVID-19 prevention measures in HIV/AIDS patients.

Based on the results of the multivariate analysis conducted using logistic regression, it can be concluded that the dominant factor that is most related to COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS is the knowledge variable with a value (OR: 5.613, 95 % CI: 1.997, 15.775) $p < 0.001$.

During the research process conducted at the Jumpandang Baru Public Health Center in Makassar City, it was discovered that most people with HIV-AIDS (93.5 % of 84 respondents) have adequate knowledge of COVID-19 prevention measures. This is also influenced by the respondent's education level, which is dominated by secondary and higher education, so they frequently obtain information from local governments and health professionals. This is in line with the findings of the study (29) "COVID-19-related knowledge, attitudes, and practices in Indian Population: An online national cross-sectional survey" where is indicated that knowledge is the strongest predictor of COVID-19 prevention practices, with an OR= (95 % CI 1.181(1.117-1.25) $p < 0.0001$.

Multiple logistic regression analysis of the study "Knowledge, Attitudes, and COVID-19 Prevention Practices of Healthcare Workers in Indonesia: A Mobile-based Cross-sectional Survey" (30) revealed that health workers with very good knowledge about COVID-19 were twice as likely to practice good COVID-19 preventive behavior as health workers with less knowledge (OR=0.03, $p=0.090$).

CONCLUSION

Based on the results of research conducted at the Jumpandang Baru Public Health Center Makassar City regarding the analysis of COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA), it can be concluded that:

1. There is a significant relationship between knowledge and preventive measures for COVID-19 in people living with HIV-AIDS

- (PLWHA) with a p-value of 0.001 ($p < 0.05$).
2. There is no significant relationship between family social support and COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) with a p-value of 0.162 ($p > 0.05$).
 3. There is a significant relationship between attitudes and COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) with a p-value of 0.003 ($p < 0.05$).
 4. There is a significant relationship between vaccination and COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) with a p-value of 0.022 ($p < 0.05$).
 5. There is a significant relationship between ARV treatment and COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) with a p-value of 0.038 ($p < 0.05$).
 6. The variable that is most related to COVID-19 prevention measures in people with HIV-AIDS (PLWHA) is knowledge with an Exp (B) value of 5.613. People with HIV-AIDS who have positive knowledge have a relationship of 5.613 times to take preventive measures against COVID-19 compared to people with HIV-AIDS who have negative knowledge.

REFERENCE

1. World Health Organization. 2022. <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus/qa/qa-on-hiv-and-antiretroviral>
2. Kemenkes. Dirjen P2P. 'Ministry of Health of the Republic of Indonesia, Regarding Technical Guidelines for Vaccination Implementation in the Context of Combating the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic', Ministry of Health of the Republic of Indonesia. 2022;5(1):1.
3. Makassar City Health Office. Report on the number of people living with HIV-AIDS and ARV treatment for HIV patients. Makassar, South Sulawesi: Makassar City Health Office. 2022.
4. Kumar S. AIDS and COVID-19 infections: impact on vulnerable Indian population. *New Microbes and New Infections*. 2021;42:100903.
5. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: Risk factors for severe disease and death. *The BMJ*. 2020; 368(3):1-2.
6. Ministry of Health. Infodatin HIV AIDS. Ministry of Health. 2020:1-8. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-2020-HIV.pdf>
7. Ministry of Health. COVID-19 Vaccination. 2020:1-40. https://vaksin.kemkes.go.id/#/detail_data
8. Makassar City Health Office. Preliminary data collection at the Jumpandang Baru Health Center. 2022.
9. Wang H, Jonas KJ. The likelihood of severe COVID-19 outcomes among PLHIV with various comorbidities: A comparative frequentist and Bayesian meta-analysis approach. *J Internat AIDS Soc*. 2021;24(11):1-12.
10. Mahalta MA, Sabri R, Sabri R, Mahathir M. Analysis of the Perception of People Living with HIV (PLHIV) on the Risk of COVID-19 Transmission in the City of Padang in 2021. *Scientific J Batanghari University Jambi*. 2021;21(3):1095.
11. Mirzaei H, McFarland W, Karamouzian M, Sharifi H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review. *AIDS and Behavior*. 2021;25(1):85-92.
12. Saqlain M, Munir MM, Rehman SU, Gulzar A, Naz S, Ahmed Z. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource center with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource center - including this with acknowledgment of the original source. These permissions are Knowledge, attitude, practice and perceived barriers among healthcare workers regarding COVID-19: A cross-sectional survey from Pakistan. January; 2020.
13. Azlan, AA, Hamzah MR, Jen Sern T, Ayub Hadi S, Mohamad E. Public knowledge, attitudes and practices towards COVID-19 : A cross-sectional study in Malaysia. *Plos One*. 2020;15(5):e0233668.
14. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol* 2021;93(2):726-732.
15. Lemme BH. Development in adulthood. Boston: Allyn and Bacon. 1995.
16. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol*. 2021;93(2):726-732.
17. Patimah, I, Yekti WS, Alfiansyah R, Taobah H, Ratnasari D, Nugraha A. The Relationship between Knowledge Levels and COVID-19 Transmission Prevention Behavior in the Community. *J Kesehatan*. 2021;12(1):52.
18. Sundari AM. View of Increases Knowledge Exclusive Breastfeeding at Mother in Makassar. *Windows of Health*. 2018;2(1).

ANALYSIS OF PREVENTION OF COVID-19 TRANSMISSION MEASURES

19. Siltrakool B. Assessment of community pharmacists' knowledge, attitude and practice regarding non-prescription antimicrobial use and resistance in Thailand. [Thesis]. University of Hertfordshire. 2018.
20. Triratnawati A. Keluarga adalah Obat: Javanese Family Support for People with HIV/AIDS (PLWHA) during the COVID-19 Pandemic, Case in Yogyakarta. *J Anthropology: Socio-Cultural Issues*. 2021;23(1):74.
21. Sundari FN, Rihardini A. Relationship between Self-Esteem and Family Social Support with Resilience in People with HIV During the COVID-19 Pandemic. Strengthening the Contribution of Mental Health in Facing the COVID-19 Pandemic: A Multidisciplinary Review. 2021:38-46.
22. Kabiri M, Augustine Baffoe A, Adusi Poku S, Kwaku Ofori E, Kwabena Opoku Adusei, Puplampu P. Knowledge, Attitude and Practices of COVID-19 Prevention among Adults 18 Years and Above in Kintampo North Municipality, Ghana. *J Infect Dis Epidemiol* 2021;7:228.
23. Yesuf M, Abdu M. Knowledge, attitude, prevention practice, and associated factors toward COVID-19 among preparatory school students in Southwest Ethiopia, 2021. *PLoS One*. 2022;17: 1-12.
24. Suprayitno E, Hidyata S, Mumpuningtias ED, Permatasari D, Wardita Y. Community-Based Health Education Improve Knowledge and Attitudes of COVID-19 Prevention. *J Nursing Pract*. 2021;5(1):136-145.
25. Amir H. Strategies In Preventing The Transmission of COVID-19 A Quarantine, Isolation, Lockdown, Tracing, Testing, and Treatment (3t) : Literature Review. *Asia-Pasific JHealth Manag*. 2022;17(2):1-6.
26. Spinelli MA. SARS-CoV-2 vaccination in people with HIV. *Lancet HIV*. 2021;8(8):e455–e456.
27. Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, Stavitskaya SV, Orlova OE, Kuznetsova NA, et al. Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines*. 2022;10(6):938.
28. Singh PK, Anvikar A, Sinha A. COVID-19 related knowledge, attitudes, and practices in Indian Population: An online national cross-sectional survey. *PLoS One*. 2022;17(3):1-20.
29. Besral B, Wiyanti Z, Nurizin DZ, Herdayati M, Sutiawan R, Rahmaniati M, et al. Knowledge, Attitudes, and COVID-19 Prevention Practices of Healthcare Workers in Indonesia: A Mobile-based Cross-sectional Survey. *Kesmas: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*. 2022;17(2):89-97.

Heavy Metal Levels of Lead and Cadmium in Baronang Fish from South Sulawesi, Indonesia

Niveles de metales pesados de plomo y cadmio en el pez Baronang del sur de Sulawesi, Indonesia

*Muhammad Ikhtiar¹, Nur Ulmy Mahmud¹, Rezky Aulia Yusuf¹, Haeril Amir²

SUMMARY

Objective: The purpose of this study was to determine the content of the heavy metals in the Baronang fish at Kayu Bangkoa pier and the Kera-Kera Pier in the Makassar city, South Sulawesi, Indonesia in 2020. **Methods:** This was an observational descriptive approach research. The accidental sampling technique was used at two locations, Kayu Bangkoa pier, and Kera-Kera pier. Baronang fish samples were taken using fishing rods or nets and each bait was examined and analyzed in the laboratory. **Result:** The results of the examination of Baronang fish samples from each sample at three different points around the Bangkoa Wood Pier, indicated a lead (Pb) parameter for sample 1 was 0.14 µg/g, for sample 2 <0.001 µg/g, while sample 3 was <0.001. For the parameter of cadmium (Cd),

sample 1 yield was 10.087 mg/g, sample 2 was 0.085 mg/g, and sample 3 was 0.086 mg/g. The results of the examination of the Baronang fish sample indicate that lead (Pb) and cadmium (Cd) parameters were below standard SNI 7387: 2009, namely lead (Pb) 0.3 and cadmium (Cd) 0.1. While the results of the examination of Baronang fish samples from each sample at three different points around the Kera-Kera Pier indicated lead (Pb) parameters for sample 1 which were <0.001 µg/g, sample 2 <0.001 µg/g and sample 3 <0.001. **Conclusion:** The Baronang fish samples at three points of Bangkoa Wood Pier presented a Pb parameter below the SNI 7387: 2009 standard, namely lead (Pb) 0.3, while the results of the cadmium (Cd) examination of the three samples all had passed the maximum limit of the SNI standard 7387: 2009, that was 0.1.

Keywords: Baronang fish, cadmium (Cd), environmental, lead (Pb).

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este estudio fue determinar el contenido de metales pesados en el pez Baronang en el muelle de Kayu Bangkoa y el muelle de Kera-Kera en la ciudad de Makassar, South Sulawesi,

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.6>

ORCID:0000-0001-9598-5428¹
ORCID: 0000-0001-8592-0220¹
ORCID: 0000-0002-2350-0150²

¹Public Health Department, Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Nursing Department, Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

Recibido: 16 de noviembre 2022
Aceptado: 29 de noviembre 2022

*Corresponding author: Muhammad Ikhtiar
E-mail: muhammad.ikhtiar@umi.ac.id

Address: Jalan. Urip Sumeharjo No.05, Kel . Panaikang, Kec. Panakkukang, Makassar City, South Sulawesi, Indonesia, 90231, Tel: +6285343723079

Indonesia en 2020. **Métodos:** Se utilizó un enfoque observacional descriptivo. La técnica de muestreo accidental se utilizó en dos lugares, el muelle de Kayu Bangkoa y el muelle de Kera-Kera. Se tomaron muestras de peces Baronang utilizando cañas de pescar o redes y luego cada cebo se examinó y analizó en el laboratorio. **Resultado:** Los resultados del examen de las muestras de pescado Baronang en tres puntos diferentes alrededor del muelle de madera de Bangkoa indicaron parámetros de plomo (Pb) de la muestra 1 de 0,14 µg/g, la muestra 2 <0,001 µg/g mientras que la muestra 3 fue <0,001. Para el parámetro de cadmio (Cd) la muestra de 1 fue de 0.087 mg/g, la muestra 2 de 0.085 mg/g y la muestra 3 de 0.086 mg/g. Lo que indican parámetros de plomo (Pb) y cadmio (Cd) para el pescado Baronang con valores por debajo del estándar SNI 7387: 2009, a saber, plomo (Pb) 0,3 y cadmio (Cd) 0,1. Mientras que los resultados del examen de muestras de pescado Baronang de tres puntos diferentes alrededor del muelle de Kera-Kera indicaron para parámetros de plomo (Pb) que la muestra 1 era <0,001 µg/g, la muestra 2 <0,001 µg/g y la muestra 3 <0,001. **Conclusión:** Las muestras de pescado Baronang tomadas en tres puntos indicaron parámetros de plomo (Pb) por debajo del estándar SNI 7387: 2009, mientras que los de cadmio (Cd) superaron el límite máximo de la norma SNI 7387: 2009.

Palabras clave: Pez Baronang, cadmio (Cd), ambiental, plomo (Pb).

INTRODUCTION

Heavy metal contamination of aquatic ecosystems has been a problem in environmental health for decades. Heavy metals are highly hazardous contaminants due to their persistence, toxicity, and bioaccumulation in various segments of the environment, such as water, sediments, air, and biota (1,2). Heavy metal concentrations lower than the required amounts may cause deficiency effects, while high concentrations of these metals lead to health problems (3). Toxic metals including lead (Pb) and cadmium (Cd) are hazardous because they can cause severe health problems in minute quantities (4,5).

One of the most vulnerable environmental aspects of heavy metal contamination is water (6). Coastal ecosystems are very sensitive to heavy metal contaminants. In this case sediments and marine organisms can accumulate pollutants, and fish can get enriched with metals that are subsequently transferred to man through human

consumption (7).

Recently, heavy metal pollution in an aquatic ecosystem is becoming a critical issue. Based on the results of provenance analyses of heavy metals suggest that geogenic sources were the main source of water contamination (8,9). Nonetheless, industry activity and human activities have increased concentrations of heavy metals above normal levels in the environment contributing to serious and widespread environmental issues leading to chronic toxicity (10-13).

In line with this, in Indonesia based on research conducted by the Oceanography Center of LIPI (The Indonesian Institute of Science), reported that high levels of metals are generally detected at the stations located close to the mainland, indicating that heavy metals are enrichment from terrestrial anthropogenic activities (14).

In a study about the incidence of Pb, and Cd in seafood from Africans on the Indian and the Red Sea coasts, it was found that some seafood from African Indian and the Red Sea coasts such as fish have presented Cd and Pb concentrations of higher than permitted limit by FAO/WHO regions, indicating a possible threat to public health (15).

Based on a study on the bioaccumulation of Cadmium (Cd) and Chromium (Cr) contained in water and fish carried out in the Tallo Makassar river using quantitative and observational methods, it was found that the cadmium content in 3 research points was <0.003 mg/L (13). This cadmium content fulfills the requirements based on the determination of heavy metal content which refers to the government regulation PP number 82 of 2001 concerning Water Quality Management and Water Pollution Control with the designation of water with class II criteria, where the maximum cadmium (Cd) content is 0.01 mg/L. The content of heavy metal cadmium in this fish is not only caused by industrial activities but also due to the densely populated environmental conditions and the behavior of the people who always dispose of domestic waste in the area around the river (13).

In addition, based on research conducted in the waters of Benoa Bay, Bali, it was found that the content of heavy metals Pb and Cd in the water had exceeded the quality standards for dissolved metals in water for marine biota as stated in the

Bali Governor Regulation No. 16 of 2016. For the Baronang fish itself, the content of heavy metal Cd has exceeded the maximum limit of metal contamination, which is 0.1 mg/kg, while the Pb content in some samples has exceeded the maximum limit of heavy metal contamination of SNI 7387: 2009 (16). Cd drug and supervisory food body (BPOM) 0.10, Pb 0.20 NAV.

Fish are a significant bioindicator of heavy metal contamination in the aquatic ecosystem, as they are at the top of the food web and can accumulate considerable amounts of heavy metal in their tissues (13,17-19). Generally, higher concentrations of metals were found in the liver and gills than in muscles (20). A study using a dry ashing-acid digestion method in fish collected from Sri Murni Lake and Kepong Metropolitan Lake around Kepong district, Kuala Lumpur, found that the highest concentration of Pb was detected in the gills (0.151 ± 0.12 mg/g) while Cd, was highly accumulated in the bones (1.750 ± 3.43 mg/g) (21).

The evidence indicate that, water and the ecosystem in it are very susceptible to being contaminated by heavy metals which have a broad impact on long-term public health conditions. Therefore, periodic research and monitoring of water and fish quality should be given attention so that the quality of the lake ecosystem, especially in relation to heavy metal elements, is under control which makes activities involving water contact safe (10). Thus, the purpose of this study was to determine the content of the heavy metal lead (Pb) in the Baronang fish at Kayu Bangkoa pier and the Kera-Kera Pier in the city of Makassar, South Sulawesi, Indonesia in 2020.

METHODS

The method used in this study was sampling using the incidental sampling method, at two locations of the Bangkoa Wood Pier and the Kera-Kera Pier. Baronang fish samples were taken using fishing rods or nets and each bait is then examined and analyzed in the laboratory. Primary data collection was done utilizing field observations or reviewing the research location by taking samples of Baronang fish then examined and analyzed in the laboratory.

Baronang fish examination samples were taken at six points at two locations of the Bangkoa Wood Pier and the Kera-Kera pier. Then measured using Atomic Absorption Spectrophotometer (AAS) equipment by laboratory staff, in the South Sulawesi Provincial Health Office Laboratory.

RESULTS

This research was conducted in two different places with sampling on 20 November 2020 at the Kayu Bangkoa pier in the Bulogading Village Ujung Pandang sub-district and on March 20, 2016, at Kera-Kera Pier in Tamalanrea Indah Village, Tamalanrea District, then the clean water samples were taken to the Great Hall Makassar Health Laboratory, South Sulawesi Province to determine the results of examining clean water samples.

Based on the results of the examination of Great Hall Makassar Health Laboratory, South Sulawesi Province, with samples of Baronang Fish, to determine water quality based on SNI 7387: 2009, the maximum limit of heavy metal contamination in food was as follows: categorize "Qualified (Q) = not reach the maximum limit)" and "Unqualified (UQ) = reach the maximum limit).

Table 1 shows that the samples of Baronang Fish originating from the Bangkoa Wood Pier were taken at the first point for lead (Pb), and contain the following heavy metals: sample 1: $0.14 \mu\text{g/g}$, sample 2 $<0.01 \mu\text{g/g}$, and sample 3 $<0.01 \mu\text{g/g}$. As for the results of cadmium (Cd) sample, sample 1 was $0.087 \mu\text{g/g}$, sample 2 was $0.085 \mu\text{g/g}$, and sample 3 was $0.086 \mu\text{g/g}$. From the results of the sample examination on Baronang Fish, all of them were at levels below the SNI 7387: 2009 standard, namely 0.03 mg/kg for lead (Pb), and cadmium also meet the requirements, namely 0.1 mg/kg .

Table 2 shows that the samples of Baronang Fish originating from the Kera-Kera Pier were taken at the first point for lead (Pb), presented the following levels, sample 1: $<0.01 \mu\text{g/g}$, sample 2 $<0.01 \mu\text{g/g}$, and sample 3 $<0.01 \mu\text{g/g}$, values that are below the standard of SNI 7387: 2009, namely 0.01 mg/kg . As for the results of the cadmium (Cd), sample 1 was $0.087 \mu\text{g/g}$, sample

HEAVY METAL LEVELS OF LEAD AND CADMIUM

Table 1

Results of Sampling of Baronang Fish at the Bangko Wood Pier Bulogading Village Kec. Ujung Pandang

No .	Sample Code	Sample	Lead (Pb) (µg/ g)	Cadmium (Cd) (µg / g)	Level	
					Pb	Cd
1	Sample 1	Baronang fish	0.14	0.087	Q	Q
2	Sample 2	Baronang fish	<0.01	0.085	Q	Q
3	Sample 3	Baronang fish	<0.01	0.086	Q	Q

Source: Primary Data, 2020

*Q: Qualified

Table 2

Results of Sampling of Baronang Fish at Kera-Kera Pier Kelurahan Tamalanrea Indah Kec. Tamalanrea

No .	Sample Code	Sample	Lead (Pb) (µg/g)	Cadmium (Cd) (µg/g)	Level	
					Pb	Cd
1	Until 1	Baronang fish	<0.01	0.170	Q	UQ
2	Sample 2	Baronang fish	<0.01	0.301	Q	UQ
3	Sample 3	Baronang fish	<0.01	0.386	Q	UQ

Source: Primary Data, 2020

*UQ: Unqualified

20.085 µg/g, and sample 3 0.086 µg/g. From the results of the sample examination on Baronang Fish, all of them did not meet the requirements of the SNI 7387: 2009 standard, namely 0.01 mg/kg for cadmium (Cd) while the lead (Pb) met the requirements, namely 0.3 mg/kg.

DISCUSSION

Fish has many health benefits due to its nutritional content. However, heavy metals contamination such as lead (Pb) and cadmium (Cd) in aquatic ecosystems, especially in fish, which is the daily consumption of the community, is a major threat to the quality of public health due to its negative impact due to long-term consumption (22).

The metals that pose the highest risks to human health are cadmium and lead, which cause

important complications in the nervous system, kidneys, bones, lungs, and cardiovascular system due to their toxicity and possible carcinogenic effect (23). Even contamination of heavy metals has been linked to the development of mental retardation and even death in instances of very high exposure in the human body (20). Some of them contribute to the possible adverse effects, particularly in the fetus and young children (9).

Cd toxicity by consumption of contaminated fish can cause the following signs and symptoms: increased salivation, choking or vomiting, abdominal pain, vertigo, loss of consciousness, painful spasms of the anal sphincter, and impairment of renal function for severe toxicity (24,25).

Various systems are affected by Pb toxic exposure in fish, such as disruption of neurotransmitter function that occurs due to Pb accumulation causing neurotoxicity and

interfering with the immune system response (26). In humans, Pb can cause defined specific changes in gene and protein expression in response to lead challenges and determine the injurious effects of exposure to lead on a cellular level (27).

Acute Pb toxicity after ingestion of contaminated seafood usually occurs in the brain and kidney, and its absorption in the gastrointestinal tract is influenced by nutritional calcium and iron status and age (children adsorb more, and consequently, are more vulnerable than adults (28)).

Exposure pathways (dietary and waterborne), environmental factors (salt-water or freshwater), and Pb binding capacity with protein influence the accumulation pattern of heavy metals exposure. The main cause of heavy metal contamination in the African countries bordering the Indian Ocean and the Red Sea port activity, tourism, and petroleum activities (15). In Pakistan, particularly in the Swat River, heavy metal contamination might be due to geogenic (mafic and ultramafic rocks) and anthropogenic activities including industrialization, municipal water, pesticides application, wastewater from farm fields sewage sludge, automobile workshops, mining effluents, hotels effluents and urban districts including (Charsadda Malakand Agency and Swat) located near Swat River (29).

Similar to other countries, in Indonesia, especially in Makassar, heavy metal contamination of cadmium (Cd) and lead (Pb) in waters and fish occurs due to various activities such as ports, tourism, and fisheries activities. Besides that, the density of human settlements which causes a large amount of waste and industrial wastewater is also a major factor in pollution in water areas (30).

Even though the concentration of heavy metals in the waters, especially in fish, is still below the threshold, the control and monitoring of heavy metals in fish are most important to minimize associated fish poisoning (15). Toxic heavy metal(oids) (THMs) are released into natural water systems from geological and anthropogenic sources and easily accumulated via water and sediments in aquatic fish species. The monitoring of THMs concentrations in river water, sediments, and fish muscles is, therefore, essential to make sure acquiescence with food security guidelines and resulting end-user safety (29).

Levels of lead (Pb) and cadmium (Cd) Heavy Metals in Baronang Fish at Bangkoa Wood Pier

Water conditions contaminated by various metals will significantly affect the aquatic ecosystem in both inland and marine waters. Lead (Pb) is a metal that is widely used by humans, so this metal also causes contamination impacts on the environment. Pb metal pollution can also be caused by the entry of industrial waste containing Pb metal into water bodies. Furthermore, with the presence of the biomagnification process in the waters, the concentration of Pb metal will continue to increase. Heavy metals enter the fish's body tissues through several ways, namely: the respiratory tract (gills), the digestive tract (intestines, liver, kidneys) through the process of the food chain, and penetration through the skin (flesh muscle) (31).

It was done an examination at the Baronang Fish Testing Laboratory at the Makassar Health Laboratory Center, South Sulawesi Province of samples of Baronang fish originating from two different pier areas, in Bulogading and Tamalanrea Indah sub-districts, taken at 6 different points. The results of the examination of Baronang fish samples at 3 points taken around the Bangkoa Wood Pier, demonstrated that lead (Pb) levels were in sample 1 of 0.14 μ /g, for sample 2 of <0.001 μ g/g while sample 3 resulted <0.001. For cadmium (Cd) sample 1 resulted in 0.087 mg/g, sample 2 0.085 mg/g, and sample 3 with 0.086 mg/g. This data indicated that from the examination of the Baronang Fish samples at three points, the levels of lead (Pb) and cadmium (Cd) are below the standard of SNI 7389: 2009. Meanwhile, Budiman research at the Wangisgara station in the upstream Citarum river showed that the cadmium (Cd) content in Betok fish was 11 ppb with a weight of 22.9 g, for 92 ppb catfish with a weight of 36.9 gr and a high level of cadmium (Cd) in Betok fish. Cadmium (Cd) in Tilapia was 105 ppb with a weight of 20.2 g. Thus, the three types of fish have exceeded the quality standards set by SNI 7387: 2009 concerning the limit of metal contamination in fish meat and its processed products (32).

At point 2 there is the Losari Beach Platform around Losari Beach. There are houses, Stella Maris Hospital, Siloam Hospital, Arya Duta

Makassar Hotel, Aerotel Smile Makassar, D'bugis Ocean, Anging Mammiri Hotel, and community settlements that can produce liquid waste and solid which can cause heavy metal pollution. This suggests that heavy metals originating from human activities can come from industrial or household waste materials, and are from sludge from dirty drains, recycling, and lead-containing manufactured products (gasoline, paint, printing ink, main water pipes, tin solder cans, and battery casings). The solubility of heavy metals in water bodies is controlled by the degree of acidity of the water, the type, and concentration of metals, and the state of mineral components (33).

Point 3 is near the Container Port where occurs the entry and exit of cargo ships around the area which can induce pollution such as Oil Spills, Hotel Pantai Gapura, Hotel Makassar Golden and Cafe Balliriate, and Zona Cafe Borate metal was not identified because it is still influenced by sea characteristics such as tides, sea breezes, and saltwater infiltration.

Levels of Heavy Metal Lead (Pb) and Cadmium (Cd) in Baronang Fish at Kera-Kera Pier

Cadmium (Cd) enters the environment because of human activities. Cadmium (Cd) in water bodies can come from atmospheric deposits, dust, sewage processing water, and industrial wastewater. Cadmium enters the water more due to human activities such as industry where the waste products from the factory are discharged directly into the water which will accumulate at the bottom of the waters and form sediment. Cadmium (Cd) can also enter organisms that live in water where Cadmium (Cd) can enter via oral, inhalation, or dermal. Cd enters the body of an organism, for example, as fish.

We assessed samples in Baronang Fish Testing Laboratory at the Makassar Health Laboratory Center, South Sulawesi Province that the samples of Baronang Fish originating from two different pier areas, in Bulogading and Tamalanrea Indah Villages, were taken at 6 different points from two different piers. The results of the examination of Baronang fish samples at 3 points taken around the Kera-Kera Pier were for lead (Pb) on sample 1 were of $<0.001 \mu\text{g/g}$, for sample 2 $<0.001 \mu\text{g/g}$, while sampling 3 with a < 0.001 . For

cadmium (Cd) sample 1 yield 0.170 mg/g , for sample 2 0.301 mg/g , while for sample 3 0.386 mg/g , indicating that the levels for Pb are below the SNI 7387: 2009 standard, while Cd passed the maximum limit of the SNI 7387: 2009 0.1 standards.

The results of the examination of Baronang fish samples on the heavy metal Cadmium (Cd) were identified at point 1, in the vicinity of the Kera-Kera Pier, where the area is adjacent to the pond, residential areas that have an impact on waste disposal and plastic waste disposal, and a stopover for passenger and sea boats where the boat uses fuel engines. Cadmium fuel contains up to 0.5 ppm. Similarly, Latif et al. (34) assessed the quantity and quality of river water as a source of raw water Tallo conducted the Tallo River watershed. The study aimed to determine the quantity and quality of Tallo River water that can be used as a source of standard water in this water provider to meet the needs of the city of Makassar. Tallo River has several settlements, the Steam Power Plant (PLTU), the plywood factory industry, aquaculture, and agriculture. Based on the description of the location with the location of Tallo River drainage of waste products from the surrounding location and the length of the watershed that crosses the township in the city of Makassar, it can be a harmful and negative impact on humans and the environment. Of measurements using meter current as primary data in calculating the flow obtained Tallo River that Tallo river discharge of $33.8 \text{ m}^3/\text{sec}$. In terms of water quality, there were 3 parameters of concern, that is parameters of Physical, Chemical, and Biological. They concluded that the water quality in the Tallo River is included in the Group B Water Quality Standards (Quality Standards and Criteria for Environmental Damage) Pursuant to the Governor of South Sulawesi. Whereas Setiawan demonstrated at point 3 that the waters of the Tallo River are experiencing high pressure due to the presence of settlements, PLTU, aquaculture, and agriculture. Point 3 is also not far from the Pampang River, causing pollution and a lot of getting into the water (35). Pampang River is flanked by the Tallo River (70 km from the length of the main river) to the north there are several settlements, the alcohol industry, the chocolate processing industry, and hospitals. Thus, Cadmium (Cd) found in this river could enter the body, being the greatest cadmium

concentrations found in the kidneys and the liver. Urinary cadmium excretion is slow; however, it constitutes the major mechanism of elimination. Due to slow excretion, cadmium accumulates in the body over a lifetime, and its biological half-life may be up to 38 years.

CONCLUSION

The results of an examination of Baronang fish samples from each sample at three different points around the Bangkoa Wood Pier found that the lead (Pb) parameters stated that of the sample examination on Baronang Fish, all the samples were below the SNI 7387: 2009 standard, namely 0.03 mg/kg for lead (Pb) and cadmium also meet the requirements, 0.1 mg/kg.

The results of the examination of Baronang fish samples from each sample at three different points around the Kera-Kera Pier with lead (Pb) parameters stated that originating from the Kera-Kera Pier were taken at the first point for lead (Pb), found all samples below the standard of SNI 7387: 2009, namely 0.01 mg/kg. As for the results of the cadmium (Cd) from all the samples, they are above the maximum limit of the requirements of the SNI 7387: 2009 standard.

Suggestions

Suggestions to the public and industry who live and have activities in the coastal areas and streams around the Bnagkoa Timber Pier to reduce the risk of pollution such as direct disposal of garbage and waste into rivers/sea.

It is also expected that the community will maintain the sanitation of the industrial environment around the Tallo River basin which uses heavy metal materials such as Cadmium (Cd) to carry out better treatment of their waste before being discharged into the environment to reduce the pollutant load that enters the waters of the Tallo River, Makassar City.

Acknowledgments

The author is grateful to the Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia, for numerous support of this study.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Authors' Contributions

All contributors contributed significantly to this study and all authors agree with the content of the manuscript.

Conflict of Interest

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research authorship, and/or publication of this article.

Availability of Data and Materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

Ethical Approval

This article received ethical clearance from *Ethic Commission, Universitas Muslim Indonesia*. Registration Number: UMI0320015671.

Significance for public health

Indonesia is one of the largest consumers of fish in the world. Heavy metal contamination has been a problem in environmental health that can affect human health. This study describes the content of the heavy metal lead (Pb) in the Baronang fish at Kayu Bangkoa pier and the Kera-Kera Pier in the city of Makassar, South Sulawesi, Indonesia in 2020.

REFERENCES

1. Gashkina NA, Moiseenko TI, Kudryavtseva LP. Fish response of metal bioaccumulation to the reduced toxic load on long-term contaminated lake Imandra. *Ecotoxicology and environmental safety* . 2020;19(1):110205.
2. Xie Q, Qian L, Liu S, Wang Y, Zhang Y, Wang D, et al. Assessment of long-term effects from cage culture practices on heavy metal accumulation in sediment and fish. *Ecotoxicol Environ Saf* . 2020;19(4):1-7
3. Alves R, Maulvault A, Barbosa V, Tejedor M, Tedeosi A, Kotterman M, et al. Oral bioaccessibility of toxic and essential elements in raw and cooked commercial

HEAVY METAL LEVELS OF LEAD AND CADMIUM

- seafood species available in European markets. Food
4. Jadoon S, Hilal Z, Ali M, Muhammad S. Potentially toxic elements in drinking water and associated health risk assessment in Abbottabad city, northern Pakistan. *Desalination and water treatment* . 2019;151(5):392-402.
 5. Qian Y, Cheng C, Feng H, Hong Z, Zhu Q, Kolencik M, et al. Assessment of metal mobility in sediment, commercial fish accumulation and impact on human health risk in a large shallow plateau lake in Southwest of China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;19(4):110346.
 6. Ciazela J, Siepak M, Wojtowicz P. Tracking heavy metal contamination in a complex river-oxbow lake system: Middle Odra Valley, Germany/Poland . *The Science of the total environment*. 2018;616-617:996-1006.
 7. Bat L, Öztekin A, Sahin F. Heavy Metal Detection in *Scorpaena Porcus* Linnaeus, 1758 from Sinop Coast of the Black Sea and Potential Risks to Human Health. *Current Agriculture Res J*. 2018;6(3):255-260.
 8. Muhammad S, Ahmad K . Heavy metal contamination in water and fish of the Hunza River and its tributaries in Gilgit–Baltistan: Evaluation of potential risks and provenance. *Environmental Technology & Innovation*. 2020;20(5):101159.
 9. Basim Y, Khoshnood Z . Target hazard quotient evaluation of cadmium and lead in fish from Caspian Sea . *Toxicol Ind Health* . 2016;32(2):215-220.
 10. Hashim M, Shiang WF, Said Z, Nayan N, Mahat H, Saleh Y. An Analysis of Heavy Metals in Lakes of Former Tin Mining Sites in the City of Ipoh, Perak, Malaysia . *International Journal of Academic Research in Business and Social Sciences*. 2018;8(7):201-209.
 11. Kusin FM, Azani N, Hasan SN, Sulong NA. Distribution of heavy metals and metalloids in surface sediments of heavily-mined area for bauxite ore in Pengerang, Malaysia and associated risk assessment. *CATENA*. 2018;165(6):454-464.
 12. Sakai N, Yoneda M, Potential Health Risk of Heavy Metals in Malaysia . 2018:19-32.
 13. Jais N, Ikhtiar M, Gafur A, Abbas HH, Bioaccumulation of Cadmium (Cd) and Chromium (Cr) Heavy Metals in Water and Fish in the Tallo River Makassar. *Window Pub Health J*. 2020;1(3):261-274.
 14. Harmesa H, Lestari L, Budiyanoto F. Distribution of Heavy Metals in Seawater and Sediment in Cimanuk Waters, West Java, Indonesia. *Oceanology and Limnology in Indonesia*. 2020;5(1):19-32.
 15. Tamele IJ, Loureiro PV. Lead, mercury and cadmium in fish and shellfish from the Indian Ocean and Red Sea (African Countries): Public health challenges . *J Marine Sci Engineer*. 2020;8(5):34-4.
 16. Mardani NPS, Restu IW, Sari AHW. Heavy Metal Lead (Pb) and Cadmium (Cd) Content in Water and Fish Bodies in Benoa Bay Waters, Bali. *Current Trends in Aquatic Science*. 2018;1(1):106-113.
 17. Brachet RM, Gentes S, Dassie E, Mazel A, Vigourous R, Laperche V, et al. Mercury contamination levels in the bioindicator piscivorous fish *Hoplias aimara* in French Guiana rivers: Mapping for risk assessment. *Environmental Sci Pollution Res*. 2020;27(4):3624-3636.
 18. Zhong W, Zhang Y, Wu Z, Yang R, Cheng X, Yang J, et al. Health risk assessment of heavy metals in freshwater fish in the central and eastern North China. *Ecotoxicol Environm Safety*. 2018;15(7):343-349.
 19. Arkianti N, Dewi MK, Martuti NKT. Heavy metal content of lead (Pb) in fish in Lamat River, Magelang Regency. *Life Science*. 2019;8(1):54-63.
 20. Maurya PK, Malik DS. Bioaccumulation of heavy metals in tissues of selected fish species from Ganga river, India, and risk assessment for human health. *Human and Ecological Risk Assessment: An International J*. 2019;25(4):905-923.
 21. Ishak AR, Mahmud Zuhdi MS, Aziz MY. Determination of lead and cadmium in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*) from selected areas in Kuala Lumpur The Egyptian J Aquatic Res. 2020;46(3):221-225.
 22. Olmedo Hernandez AF, Barbier F, Ayouni L, Gil F. Determination of toxic elements (mercury, cadmium, lead, tin and arsenic) in fish and shellfish samples. Risk assessment for the consumers. *Environment International*. 2013;5(9):63-72.
 23. Zuloaga Rodriguez J, Gallego Rios S, Ramírez Botero CM. Contenido de Hg, Cd, Pb y As en especies de peces: revisión. *Vitae*. 2015;2(2):148-159.
 24. Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning: The effects of cadmium on the kidney. *Biometals*. 2010;23(5):783-792.
 25. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol Applied Pharmacol*. 2009;238(3):192-200.
 26. Ishaque A, Ishaque S, Arif A, Abbas HG. Toxic effects of lead on fish and humans. *Biol Clinical Sci Res J*. 2020;202(1):e045-e045.
 27. Gillis BS, Arbieva Z, Gavin IM. Analysis of lead toxicity in human cells. *BMC genomics*. 2012;13:344.
 28. Flegal AR. Lead in tropical marine systems: a review. *Sci Total Environment*. 1986;58(1-2):1-8.
 29. Liu M, Xu Y, Nawab J, Rahman Z, Khan S, Idress M, et al. Contamination features, geo-accumulation, enrichments and human health risks of toxic heavy metal(loids) from fish consumption collected along Swat river, Pakistan. *Environmental Technol Innovat*. 2020;1(7):1005-1054.

30. Noor RJ, Kabangnga A, Fathuddin F. Spatial Distribution and Contamination Factors of Heavy Metals on the Coastal City of Makassar. *J Tropical Oceanol.* 2021;24(1):93-101.
31. Ma'ruf M. Analysis of Heavy Metal Concentration in Baronang Fish (*Siganus* sp) and Aquatic Environment for Management of Bontang Coastal Areas. 2017, Thesis (unpublished). Mulawarman University.
32. Budiman BT, Dhahiyat Y, Rustikawati I. Bioaccumulation of heavy metals Pb (lead) and Cd (cadmium) in fish meat caught in the upstream Citarum river. *Marine Fisheries J.* 2012;3(4):201-210.
33. Hardinawati H. Analysis of Lead (Pb) Heavy Metal Content in the Liver, Meat and Skin of Baronang Fish (*Siganus Gutattus*) on Lae-lae Island. 2017, Alauddin State Islamic University Makassar.
34. Latif AA, Pallu MS, Patanduk J. Study of the quantity and quality of Tallo River water as a source of raw water. *Civil Engineering Research J, Faculty of Engineering Hasanuddin University.* 2012;7(8):201-215.
35. Setiawan H. Accumulation and distribution of heavy metals in mangrove vegetation on the coast of South Sulawesi. *J Forestry Sci.* 2015;7(1):12-24.

Eficacia de charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños de un centro de salud en Chiclayo, Perú

Efficacy of nutritional talks in the prevention of anemia in children from a health center in Chiclayo, Peru

Jorge Silva Fiestas^{1a}, Víctor Hugo Díaz-Silva^{2b}, Jorge Enrique Osada Lij^{3c}

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia de las charlas nutricionales de un centro de salud en Chiclayo en la disminución y prevención de anemia en niños de 6 a 36 meses de edad. **Métodos:** Estudio transversal descriptivo. Se evaluaron 78 niños atendidos en un centro de atención primaria en salud. Se extrajo la información de las evaluaciones de crecimiento de una base de datos generada por el centro. Cerca a la fecha de la intervención y en controles posteriores ≥ 1 mes después, se registró el nivel de hemoglobina. Asimismo, se recolectó información de los participantes y atención. **Resultados:** 41 madre de niños (52,57 %) participaron en la charla nutricional, no observándose diferencias significativas con el grupo que no participó. Se observó una mayor frecuencia de anemia en el grupo de niños que no participó en la charla nutricional (23,03 %) con respecto al que sí participó (0 %). Se evidenció diferencia significativa en el tiempo entre

evaluaciones de Hb ($p < 0,001$) y la indicación de micronutrientes ($p < 0,001$) para ambos grupos. A pesar de ello, no hubo diferencia significativa entre los valores de Hb inicial y final. Se estudió a los grupos que presentaban anemia evidenciándose un mayor tiempo entre evaluaciones y una menor indicación de micronutrientes con una diferencia significativa de $p < 0,001$ y $p = 0,030$, respectivamente. **Discusión:** Los resultados sugieren que la intervención es eficaz, pero los resultados no son concluyentes debido al reducido número de participantes y casos. Se sugiere realizar un estudio multicéntrico que permita esclarecer mejor la eficacia de la intervención.

Palabras clave: Anemia, programas de nutrición, nutrición del lactante, cuidado del lactante.

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy of nutritional talks at a health center in Chiclayo in reducing and preventing anemia in children from 6 to 36 months of age. **Methods:** Descriptive cross-sectional study. 78 mothers of children who attended a primary health care center were evaluated. Information on growth

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.7>

ORCID: 0000-0003-1200-5397¹

ORCID: 0000-0002-4595-6458²

ORCID: 0000-0002-0011-2665³

¹Asociación Científica Médico Estudiantil de la Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo.

²Hospital Regional Lambayeque. Chiclayo, Perú.

³Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Filial Chinchá. Chinchá, Perú.

Recibido: 11 de agosto 2022

Aceptado: 2 de diciembre 2022

^a Estudiante de Medicina Humana.

^b Médico Hematólogo.

^c Médico Epidemiólogo.

Autor Corresponsal: Jorge Silva Fiestas, Facultad de Medicina, Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo. Chiclayo, Perú. Calle Ferreñafe 105 Urbanización San Lorenzo. Chiclayo, Perú.

E-mail: jorgesilvafiestas@gmail.com

assessments was extracted from a database generated by the center. Close to the date of the intervention and in subsequent controls ≥ 1 month later, the hemoglobin level was recorded, and information was also collected from the participants and attention. **Results:** 41 children (52.57%) participated in the nutritional talk, with no significant differences being observed with the children group that did not participate. A higher frequency of anemia was observed in the group that did not participate in the nutritional talk (23.03%), compared with that did participate (0%). There was a significant difference in time between Hb evaluations ($p < 0.001$) and the indication of micronutrients ($p < 0.001$) for both groups. Despite this, there was no significant difference between the initial and final Hb values. The groups with anemia were studied, showing a longer time between evaluations and a lower indication of micronutrients with a significant difference of $p < 0.001$ and $p = 0.030$, respectively. **Discussion:** The results suggest that the intervention is effective, but the results are not conclusive due to the small number of participants and cases. It is suggested that a multicenter study be carried out to better clarify the efficacy of the intervention.

Keywords: Anemia, nutrition programs, infant nutrition, infant care.

INTRODUCCIÓN

La anemia es un trastorno que afecta el desarrollo infantil, sobre todo en los primeros años de vida. Los impactos negativos que se producen en los niños pueden ser irreversibles a largo plazo, aun si el problema se llega a revertir (1-4). Los problemas nutricionales debidos a las deficiencias de micronutrientes, en especial la anemia y las deficiencias de yodo, vitamina A y zinc, generan un impacto negativo en el desarrollo infantil que afectan el crecimiento físico y el desarrollo del cerebro y en el estado de salud de los niños y niñas en la infancia temprana (5).

La anemia tiene origen multifactorial, generalmente la dieta con niveles bajos en hierro es la causa principal en los niños, pero también se asocia a la interrupción en la ingesta de leche de la madre, el rechazo a los suplementos, elevada tasa de infecciones entéricas como las diarreas y parasitosis, el estado nutricional del niño, la comorbilidad, el acceso limitado a la atención en salud, la educación de los padres o cuidadores

y no necesariamente la condición de pobreza. No obstante, este grupo etario puede presentar consecuencias irreversibles que se relaciona con el rendimiento intelectual. Aun más, la anemia trae algunas consecuencias inmediatas con en la disminución del crecimiento, de la respuesta inmunológica, alteración en la regulación de la temperatura; presencia de algunos signos y síntomas como fatiga, debilidad, palidez, irritabilidad y déficit de atención. La anemia en los menores de dos años tiene un efecto no solo en el desarrollo psicomotor, sino que sus consecuencias pueden manifestarse a lo largo del ciclo de vida, al alterar la función del sistema nervioso central, que incluyen procesos como el metabolismo de los neurotransmisores, la sinapsis y la mielinización. Por eso, la anemia en la infancia podría afectar el desarrollo en el corto y largo plazo, limitando alcanzar el potencial de las personas afectadas (6).

Estas deficiencias pueden ser reversibles si se tratan a tiempo antes y durante la gestación y el período de lactancia (7); intervenciones nutricionales que se lleven a cabo antes de los dos años son cruciales para asegurar la productividad, el nivel académico y social de estos individuos, pues casi todo el retardo en el crecimiento se presenta durante este período (2,3). La anemia es considerada por la Organización Mundial de la Salud como un problema de salud pública y se cataloga como leve cuando la prevalencia oscila entre el 5 y 19,9 % de la población afectada; moderada (20-39,9 %); y grave cuando es mayor al 40 % (1).

La anemia en niños es un problema importante en el Perú con una prevalencia de 42,2 % (8,9). En la región Lambayeque, donde está ubicada la ciudad de Chiclayo, la prevalencia de este problema varía entre 31,4 y 53,9 % (10,11). Debido a la importancia de este problema, el sistema de salud peruano cuenta con medidas prácticas como las sesiones educativas-demostrativas de preparación de alimentos, la administración de suplementos de hierro, consejería y visita domiciliaria, campañas de desparasitación, entre otras. La sesiones demostrativas se basa en una metodología educativa que se basa en una actividad participativa según el principio de aprender-haciendo con el fin de aumentar la ingesta de proteína y hierro de origen animal en niños (1).

El conocimiento en una madre es fundamental para lograr que su hijo se desarrolle con óptimas condiciones, sin embargo, la falta de esto es evidente en la mayoría de la población peruana, lo cual es el principal factor que conlleva a prácticas de mala nutrición y como consecuencia los resultados se pueden ver en los problemas de anemia, ya que, al no aportar los nutrientes necesarios, el niño no puede tener un crecimiento adecuado. Asimismo, la falta de educación, costumbres y cultura hacen que la madre desconozca la importancia de las buenas prácticas nutricionales en beneficio del niño. Se ha sugerido que las charlas nutricionales, como educación nutricional, tienen un impacto positivo en el desarrollo socioeconómico y en la salud. Esto tendría consecuencias positivas al disminuir la incidencia de enfermedades infectocontagiosas y mejorar la nutrición. Asimismo, son intervenciones que pueden afectar a una población con una inversión reducida, por lo que son de interés para centros de salud de baja complejidad (12-16).

Las charlas nutricionales son sesiones educativas-demostrativas donde se presenta la preparación de alimentos a las madres de niños. Dichas sesiones son programadas días después de los controles de desarrollo de los niños en el centro de salud, siendo la participación de las madres de naturaleza voluntaria. Las sesiones se realizan por una nutricionista siguiendo un protocolo establecido por el ministerio de salud. Durante dichas sesiones se presentan los alimentos recomendados, considerando sus porciones, así como sus pasos de preparación y cocción. Para fortalecer dicha información se realizan actividades complementarias donde los participantes preparan alimentos según las recomendaciones brindadas (17).

A pesar que existe evidencia de la eficacia de estas intervenciones, los estudios realizados se enfocan principalmente al tratamiento de la anemia o evalúan la eficacia preventiva a anemia para dichas intervenciones en combinación con otras complementarias (1,2,17-20). Estas últimas tienen un contacto periódico con sus participantes a través de períodos largos de seguimiento preestablecido y controlado. La eficacia de la intervención aplicada en nuestro ha sido poco evaluada. Asimismo, es distinta a lo reportado en la literatura, limitando su aplicación

y frecuencia a la voluntad de los participantes, por lo que los hallazgos de otros estudios no serían extrapolables.

Es por lo anterior que resulta pertinente evaluar la eficacia de este tipo de intervenciones, lo cual permitirá evaluar su continuidad o la necesidad de realizar modificaciones que conlleven a su optimización.

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo en la que se analizó una base de datos generada por el Policlínico Manuel Manrique Nevado (Chiclayo, Perú). El número de datos inicial fueron 4 271, el cual reflejaba las consultas médicas de los pacientes. Debido a los numerosos datos de las diferentes consultas, se reorganizaron la base de datos, lo que redujo la información a 2 217 niños incluidos en el programa contra la anemia entre julio de 2018 a octubre de 2019. Se seleccionaron solo a los niños sin anemia entre los 6 y 36 meses de edad, que contaban con valores de hemoglobina (Hb) basal y un control por lo menos 30 días después de dicha evaluación. Se seleccionó este tiempo mínimo ya que sería suficiente para observar cambios en dichos valores (21-23). Debido a que las charlas se dan de forma posterior a la determinación de Hb basal, para la evaluación de las charlas, solo se consideraron charlas realizadas con una diferencia de 7 días o menos de la evaluación de Hb basal.

La base de datos original contaba con la edad en meses del niño, sexo, el nivel de Hb (Al momento de una evaluación inicial y en controles posteriores), realización de charla nutricional, fechas de controles y charlas, e indicación de micronutrientes. Basado en los datos de la base se generó el tiempo entre las evaluaciones de Hb en meses (Considerando el primer control por lo menos 30 días después de la evaluación basal) y el estado de anemia del niño (<11 g/dL). Asimismo se subclasificó el estado de anemia en leve (10,0-10,9 g/dL), moderada (7,0-9,9 g/dL) y severa (<7 g/dL) (20).

Debido al número reducido de niños evaluados los análisis exploratorios se basaron en pruebas no paramétricas como la prueba de Wilcoxon (U

de Mann Whitney) y la prueba exacta de Fisher, realizándose en Stata v14. Si bien se trabajó con una base de datos existente generada por el centro de salud, en el estudio solo se manejan datos no identificables asegurando el anonimato de los participantes.

RESULTADOS

Se incluyeron a 78 niños en el estudio después del proceso de selección. La mayoría de los niños fueron de sexo masculino (60,26 %), con una mediana de edad de 12,36 meses (p25=6,90/ p75=21,21). Al momento de la evaluación inicial ninguno de los niños incluidos tenía anemia, presentando una mediana de Hb de 11,60 g/dL (p25=11,30/ p75=11,90). A la mayoría de los niños atendidos se le indicó el uso de micronutrientes (85,90 %) con una mediana de tiempo de 1 mes (p25=1/ p75=2).

41 madres (52,56 %) participaron en las charlas nutricionales. Se encontró que el grupo que no participó en la charla nutricional presentó una mayor frecuencia de anemia al momento del seguimiento control (p<0,001). El 27,03 % de los hijos de madres que no participaron en las charlas presentaron anemia, mientras que los que participaron en el programa ninguno presentó anemia. No se observó diferencia en los valores de Hb final al comparar a los grupos. Tampoco se evidenció una diferencia entre los valores de Hb iniciales y finales, tanto de forma global (p=0,496) como por grupos (p=0,694 y p=0,149, para los grupos que no participaron en la charla y los que sí lo hicieron, respectivamente). De acuerdo con su participación en la charla, se evidenció una diferencia significativa en el tiempo entre evaluaciones de Hb (p<0,001) y la indicación de micronutrientes (p<0,001). El grupo que participó en la charla presentó un menor tiempo entre evaluaciones y una mayor indicación de micronutrientes (Cuadro 1).

Cuadro 1
Características de acuerdo con su participación en charla nutricional

	Si (n=41)		Reciben Charla		p*
	n	(%)	n	No (n=37) (%)	
Sexo					
Masculino	21	51,22	26	70,27	0,107
Femenino	20	48,78	11	29,73	
Edad (meses)**	12,39	(8,19/20,45)	12,33	(6,87/21,70)	0,627
Hb inicial**	11,60	(11,20/11,80)	11,60	(11,30/12,00)	0,374
Hb final**	11,70	(11,30/11,90)	11,60	(10,90/12,40)	0,881
ΔHb**	0,00	(0,00/0,20)	0,00	(-0,60/0,80)	0,411
Anemia inicial					
Si	0	0,00	0	0,00	1,000
No	41	100,00	37	100,00	
Anemia final					
Si	0	0,00	10	27,03	<0,001
(Leve)	0	0,00	6	16,22	
(Moderada)	0	0,00	4	10,81	
(Severa)	0	0,00	0	0,00	
No	41	100,00	27	72,97	
Tiempo entre evaluaciones de Hb (meses)**	2,37	(1,15/3,16)	4,54	(3,55/6,48)	<0,001
Indicación de micronutrientes					
Si	41,00	100,00	26,00	70,27	<0,001
No	0,00	0,00	11,00	29,73	

* Prueba exacta de Fisher

** Mediana y rango intercuartílico (p25/p75). Comparación mediante prueba de Wilcoxon (Mann Whitney).

EFICACIA DE CHARLAS NUTRICIONALES EN LA PREVENCIÓN DE ANEMIA EN NIÑOS

Al comparar exploratoriamente a los grupos que presentaron anemia se evidenció una diferencia significativa en el tiempo entre evaluaciones de Hb ($p < 0,001$) y la indicación

de micronutrientes ($p = 0,030$). El grupo que desarrolló anemia presentó un mayor tiempo entre evaluaciones y una menor indicación de micronutrientes (Cuadro 2).

Cuadro 2
Características de acuerdo con la aparición de anemia

	Anemia				p*
	Si (n=10)		No (n=68)		
	n	(%)	n	(%)	
Sexo					
Masculino	6	60,00	41	60,29	1,000
Femenino	4	40,00	27	39,71	
Edad (meses)**	10,00	(6,74/25,68)	13,68	(7,13/20,83)	0,448
Hb inicial**	11,55	(11,20/12,00)	11,60		
(11,30/11,80)	0,893				
Hb final**	10,10	(9,80/10,70)	11,80	(11,40/12,30)	<0,001
Δ Hb**	-1,50	(-1,80/-1,00)	0,00	(0,00/0,60)	<0,001
Tiempo entre evaluaciones de Hb (meses)**	5,22	(4,18/7,50)	3,02	(1,76/4,26)	<0,001
Charla					
Si	0	0,00	41	60,29	<0,001
No	10	100,00	27	39,71	
Indicación de micronutrientes					
Si	6	60,00	61	89,71	0,030
No	4	40,00	7	10,29	

* Prueba exacta de Fisher.

** Mediana y rango intercuartílico (p25/p75). Comparación mediante prueba de Wilcoxon (Mann Whitney).

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos demuestran una menor frecuencia de aparición de anemia en el grupo que recibe charlas nutricionales (27,03 % vs 0 %), lo que sugiere la eficacia de la intervención. Resultados similares fueron reportados por Del Pino (24), quien evaluó la eficacia de una intervención educativa en el conocimiento sobre prevención de anemia ferropénica en las madres de niños de 6-24 meses en un establecimiento de salud en Perú y demostró que, del total de treinta madres, previa a la intervención, el 93 % no conocía acerca de la prevención de anemia. Mientras que posterior a la intervención la totalidad de madres participantes conocen lo referente a la prevención de anemia. Por lo que la intervención educativa “Previniendo la Anemia” se consideró eficaz. De manera similar, Auris

Nañez y col. (25), al identificar la influencia entre las intervenciones prioritarias la comunicación con la prevención de anemia materna infantil en el centro de salud Villa los Reyes Callao 2022, encontraron que en una muestra de 109 madres de familia que acuden a los controles de niños menores de 3 años, se evidenció que la variable de intervenciones prioritarias obtiene como producto que el 67,9 % muestra un nivel alto, así como la comunicación el 60,6 % manifiesta que tiene un nivel alto y la prevención de la anemia el 65,1 %, indicando que existe influencia significativa entre las intervenciones prioritarias y la comunicación con la prevención de la anemia materno infantil. Estos hallazgos también coinciden con otras investigaciones como la realizada por Villena (26) en Sullana en su estudio sobre “Intervención educativa: conocimiento y prácticas sobre prevención de anemia en cuidadores de niños de 6-36 meses”, donde se obtuvo como resultado

que más de la mitad obtuvo conocimiento y práctica alta después de la intervención. Igualmente Yzaguirre (27) en su estudio de “Efecto de una intervención educativa sobre el conocimiento de prevención de anemia ferropénica en madres de niños de 6-24 meses” obtuvo como resultado que después de la intervención alcanzó el 100 % de conocimiento en las madres.

A pesar del efecto positivo de la intervención en la aparición de anemia reportado en el presente estudio, llama la atención el hecho que no se observaron diferencias en los valores de Hb al comparar los valores de Hb final, o los valores inicial y final de Hb. Esto posiblemente se puede deber al número reducido de personas por grupo y de casos de anemia. Asimismo, el tiempo entre las evaluaciones de Hb y el uso de micronutrientes pudieron afectar el resultado final de estudio.

Los resultados del estudio son interesantes, pero presenta limitaciones por varios sesgos relacionados con los procesos del centro y el análisis de información secundaria. Entre estos sesgos, la falta de datos de seguimiento de Hb y la naturaleza voluntaria de participación en las charlas son pertinentes de explicar. Múltiples niños solo tuvieron una atención por lo que no pudieron ser evaluados para observar la aparición de anemia. Generalmente los niños que no siguen sus controles tienen un peor desarrollo que lo que no lo hacen. Esto está relacionado con el interés e involucramiento de los cuidadores en la salud de los niños. De forma similar ocurre con la participación en las charlas, ya que al ser de naturaleza voluntaria tienden a incluir a los cuidadores más involucrados en la salud de los niños. Un gran número de madres no acuden a las charlas nutricionales ya que son programadas en días distintos a la evaluación de desarrollo de los niños, o a sus controles. Se sugiere que se realicen las charlas el mismo día del control de los niños para aumentar la eficacia del programa.

CONCLUSIÓN

Las charlas nutricionales resultaron eficaces en reducir la anemia en niños del centro charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños de un centro de salud en Chiclayo, Perú. Si bien

las charlas nutricionales se realizan basadas en un protocolo desarrollado por el Ministerio de Salud Peruano, su ejecución tiende a variar de acuerdo con las realidades donde se realizan, dependiendo del personal que las aplica.

Los resultados obtenidos son prometedores y abren la necesidad de aplicar y evaluar la intervención en distintas realidades al encontrar resultados iniciales. Aun cuando la evidencia sugiere la eficacia de la intervención para la prevención de la anemia en niños, los resultados no son concluyentes debido al reducido número de participantes y casos. Se necesita realizar estudios de investigación con un mayor número de participantes, idealmente multicéntricos, para determinar más acertadamente la eficacia de programas de charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños.

Financiamiento: El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud. Plan Nacional para la reducción y control de la anemia Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021. Lima, Perú: MINSA; 2017.
2. Reyes S, Contreras A, Oyola M. Anemia y desnutrición infantil en zonas rurales: impacto de una intervención integral a nivel comunitario. *Rev Investig Altoandin.* 2019;21(3):205-214.
3. Zavaleta N. Anemia infantil: retos y oportunidades al 2021. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(4):588.
4. Roman C, Pardo M, Cornejo J, Andrade D. Prevalencia de anemia en niños del proyecto EquiDar de la región de Azuay-Ecuador. *Rev Cuba Ped.* 2018;90(4):e360
5. Risco V, Poved E, Moreira A. Anemia por deficiencia de nutrientes en niños, niñas y adolescentes de la Zona Sur de Manabí. *Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional.* 2020;5(6):309-327.
6. Zavaleta N, Astete-Robilliard L. Effect of anemia on child development: Long-term consequences. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017:716-722.

EFICACIA DE CHARLAS NUTRICIONALES EN LA PREVENCIÓN DE ANEMIA EN NIÑOS

7. Martínez R, Jiménez A, Peral Á, Bermejo L, Rodríguez-Rodríguez E. Importance of nutrition during pregnancy. Impact on the composition of breast milk. *Nutr Hosp*. 2021;37(Spec2):38-42.
8. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú: Indicadores de Resultados de los Programas Presupuestales, Primer Semestre 2019. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2019.
9. Arroyo-Laguna J. Hacia un Perú sin anemia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017;34(4):586-587.
10. Dirección General de Seguimiento y Evaluación – Ministerio de desarrollo e inclusión social. Reporte Regional De Indicadores Sociales Del Departamento De Lambayeque. Lambayeque, Perú: MINSA; Octubre, 2019.
11. Mesa de Concentraciones para la Lucha Contra la Pobreza – Región Lambayeque. Lambayeque a 30 años de la aprobación de la convención sobre los derechos del niño. Lambayeque, Perú: MCLCP; Noviembre, 2019.
12. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Grupo de Educación Nutricional y de Sensibilización del Consumidor. La importancia de la Educación Nutricional. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura; 2011.
13. Mönckeberg F. Prevención del daño: impacto económico y social. *Rev Chil Nutr*. 2014;41(2):181-190.
14. Yang F, Wang C, Yang H, Yang H, Yang S, Yu T, et al. Effectiveness of a large-scale health and nutritional education program on anemia in children younger than 5 years in Shifang, a heavily damaged area of Wenchuan earthquake. *Asia Pac J Public Health*. 2015;27(2):NP2167-76.
15. Roy S, Jolly S, Shafique S, Fuchs G, Mahmud Z, Chakraborty B, et al. Prevention of malnutrition among young children in rural Bangladesh by a food-health-care educational intervention: A randomized, controlled trial. *Food Nutr Bull*. 2007;28(4):375-383.
16. Cisneros R, Baldi G, Yon D, Arboleda M, Callao R, Benavente M, et al. Intervención educativa en prevención de la anemia y desnutrición en Pachacutec - Perú. Perú: PMA Perú; 2008.
17. Villar L, Lázaro L. Sesiones demostrativas de preparación de alimentos para población materno infantil. Lima: Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud; 2013. Documento Técnico 2013.
18. Rodríguez-García M, Corrales I, García M, Rodríguez C, Algas L. Efectividad de estrategia educativa sobre anemia ferropénica para familiares de niños menores de 2 años. *Biotecnía*; 2018;XX(1):27-31.
19. Sevilla R, Zalles L, Chevalier P, Parent G, ErosteGUI C, Serrano E. Estrategia multidimensional comunitaria integral en desnutrición crónica. *Gac Med Bol*. 2019;42(1):38-46.
20. Mansilla J, Whittembury A, Chuquimbalqui R, Laguna M, Guerra V, Agüero Y, et al. Modelo para mejorar la anemia y cuidado infantil en un ámbito rural del Perú. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41:e112.
21. Ministerio de Salud. Norma técnica – manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. Lima, Perú: MINSA; 2017.
22. Pavo MR, Muñoz M, Baro M. Anemia en la edad pediátrica. *Act Pediatr Aten Prim*. 2016;9(4):149-155.
23. Sociedad Argentina de Hematología. Guía de Diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2019.
24. Del Pino A. Eficacia de una intervención educativa en el conocimiento sobre prevención de anemia ferropénica en las madres de niños de 6-24 meses en un establecimiento de salud. Lima-Perú 2019 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Enfermería; 2020. Disponible: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/15583/DelPino_ra.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Auris Ñañez MAF, de Gonzaga Zarzosa de Rivera DN L, Muñoz López DJO, Rubio Castelli MRR, Hurtado Guevara MOV. Intervenciones prioritarias, comunicación, prevención de anemia materna infantil, Centro De Salud Villa los Reyes Callao 2022. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2022;6(5):1106-1128.
26. Villena R. Intervención educativa: conoci-miento y prácticas sobre prevención de anemia en cuidadores de niños de 6-36 meses 2018 [tesis de maestría]. Piura. Universidad San Pedro. Facultad de Ciencias de la Salud. 2018; Disponible en: http://repositorio.usanpedro.edu.pe/bitstream/handle/U_S_A_N_P_E_D_R_O/6468/Tesis_59270.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Yzaguirre A. Efecto de una intervención educativa sobre el conocimiento de prevención de la anemia ferropénica en madres de niños de 6 a 24 meses en el centro de salud 03 de febrero 2017. [tesis de grado]. Lima. Universidad Cesar Vallejo. Facultad de Ciencias Médicas. 2017; Disponible en: http://repositorio.ucv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12692/12687/Yzaguirre_CAL.pdf?sequence=1

Capital psicológico y estrés académico en estudiantes de Enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19

Psychological capital and academic stress in nursing students at a Peruvian university during the COVID-19 pandemic

Edwin Gustavo Estrada Araoz*¹

RESUMEN

Introducción: Desde el año 2020 hasta la actualidad, la pandemia por COVID-19 ha provocado cambios drásticos en la salud mental de las personas. En ese sentido, resalta la importancia de conocer y reflexionar sobre los recursos psicológicos utilizados para afrontar situaciones que puedan afectar el bienestar psicológico y calidad de vida de los estudiantes universitarios, ya que son factores determinantes para la concreción de sus objetivos académicos. **Objetivo:** Determinar la relación que existe entre el capital psicológico y el estrés académico en los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana durante la pandemia por COVID-19. **Métodos:** El enfoque de investigación fue cuantitativo, el diseño no experimental y el alcance descriptivo - correlacional de corte transversal. La muestra estuvo conformada por

182 estudiantes a quienes se les aplicó el Cuestionario de Capital Psicológico y el Inventario SISCO del Estrés Académico, instrumentos con adecuados niveles de validez basada en el contenido y confiabilidad. Posteriormente los datos fueron procesados utilizando el software SPSS V.22. **Resultados:** Se halló que los estudiantes se caracterizaban por presentar niveles moderados de capital psicológico y estrés académico. Además, se determinó que el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre ambas variables fue de -0,614 con un p-valor inferior al nivel de significancia ($p < 0,05$). **Conclusión:** Existe relación inversa pero significativa entre el capital psicológico y el estrés académico en los estudiantes de Enfermería. Por ello, es necesario diseñar programas para fortalecer el capital psicológico y desarrollar estrategias psicoeducativas que permitan disminuir la prevalencia del estrés académico en los estudiantes.

Palabras clave: Capital psicológico, estrés académico, estudiantes universitarios, COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.8>

ORCID: 0000-0003-4159-934X

Doctor en Educación, ¹Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios

*Autor para correspondencia: Edwin Gustavo Estrada Araoz
E-mail: gestrada@unamad.edu.pe

Recibido: 13 de octubre 2022
Aceptado: 4 de diciembre 2022

SUMMARY

Introduction: From 2020 to the present, the COVID-19 pandemic has caused drastic changes in people's mental health. In this sense, it highlights the importance of knowing and reflecting on the psychological resources used to face situations that may affect university students' psychological well-being and quality of life since they are determining factors for the realization of their academic objectives. **Objective:** Determine the relationship between psychological capital and academic stress in nursing students at a Peruvian

public university during the COVID-19 pandemic.

Methods: The research approach was quantitative; the design was non-experimental, and the scope was descriptive-cross-sectional correlational. The sample consisted of 182 students to whom the Psychological Capital Questionnaire and the SISCO Inventory of Academic Stress were applied, instruments with adequate levels of validity based on content and reliability. Subsequently, the data were processed using SPSS V.22 software. **Results:** It was found that the students were characterized by presenting moderate levels of psychological capital and academic stress. Likewise, it was determined that Spearman's Rho correlation coefficient between both variables was -0.614 with a p -value below the significance level ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is an inverse but significant relationship between psychological capital and academic stress in Nursing students. Therefore, it is necessary to design programs to strengthen psychological capital and develop psychoeducational strategies that reduce the prevalence of academic stress in students.

Keywords: Psychological capital, academic stress, university students, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2020 hasta la actualidad, la pandemia por COVID-19 ha provocado afectaciones en la salud mental, bienestar psicológico y calidad de vida de las personas. Para afrontar dicho contexto adverso, se dependió de una serie de recursos psicológicos, siendo uno de ellos, en el caso de los estudiantes universitarios, el capital psicológico (CPS).

Dicho constructo fue estudiado y descrito ampliamente en el contexto laboral, no obstante, al ser un estado psicológico que se caracteriza por la autovaloración positiva de las situaciones y de la posibilidad de éxito basada en la perseverancia y esfuerzo, es posible aplicarlo a otros contextos de la vida, como el académico. Al respecto, es necesario precisar que durante la educación universitaria existen responsabilidades académicas (tareas, participaciones, exposiciones, evaluaciones, etc.), por ende, sería importante que los estudiantes desarrollen las mencionadas acciones de manera oportuna para que obtengan un adecuado rendimiento académico (1). Asimismo, es necesario que los estudiantes cuenten con adecuados niveles de

CPS para que puedan continuar exitosamente sus estudios hasta su culminación.

En función a lo expuesto, el CPS se define como un estado psicológico positivo que desarrollan las personas y se caracteriza por tener confianza para desarrollar tareas desafiantes, contar con una atribución positiva sobre el éxito presente y futuro, perseverar hacia los objetivos cuando resulte necesario, direccionar los caminos hacia ellos con el propósito de tener éxito y cuando existan situaciones adversas, mantenerse y recuperarse para afrontarlas solventemente (2).

El CPS está conformado por 4 factores claramente visibles: la autoeficacia, el optimismo, la esperanza y la resiliencia (3). La autoeficacia se refiere a la confianza individual, que eleva los niveles de motivación y los recursos cognitivos, los cuales resultan en un excelente desempeño (4). El optimismo es entendido como un aumento en los atributos y expectativas positivas con respecto a la realización de eventos futuros (5). La esperanza es conceptualizada como un conjunto cognitivo derivado de la interacción entre la determinación orientada a objetivos y los planes direccionales (6). Finalmente, la resiliencia se define como la capacidad que permite a los individuos enfrentar la adversidad, o adaptarse a ella de manera positiva (7). En ese sentido, la combinación de los 4 factores previamente mencionados proporciona un alto nivel de CPS que le permite a las personas enfocarse en realizar tareas y buscar el éxito al completarlas (8).

Respecto al estrés académico (EA), se puede afirmar que es un término que se utiliza para describir el estrés que las personas pueden experimentar con respecto a las responsabilidades académicas (9). Ello suele perturbar el equilibrio emocional de la persona y, por ende, su bienestar emocional y el rendimiento académico, por lo que en la actualidad es considerado como uno de los principales problemas de salud mental debido a la alta prevalencia existente en la población universitaria (10).

Generalmente suele evidenciarse de manera descriptiva en tres momentos: En un primer momento, implica un conjunto de factores, como las excesivas demandas académicas generadoras de estrés. Un segundo momento implica la situación estresante, donde los estresores provocan un desequilibrio sistémico,

manifestándose en un conjunto de síntomas. Finalmente, el tercer momento se caracteriza por la presencia de acciones de afrontamiento para restaurar el equilibrio sistémico previo (11).

Ahora bien, el EA suele manifestarse de diferentes maneras, pudiendo identificarse mediante tres indicadores: físicos, psicológicos y comportamentales (12). Los indicadores físicos contemplan morderse las uñas, tener temblores musculares, cefaleas, problemas de sueño, agotamiento y somnolencia. En cuanto a los indicadores psicológicos, involucran problemas de concentración, inquietud, depresión, ansiedad, así como problemas de memoria. Respecto a los indicadores comportamentales, se encuentran el aislamiento, las discusiones, ausentismo en clases, problemas con el consumo de alimentos (aumento o reducción) y pocas ganas de realizar las actividades académicas (13).

La prevalencia del EA en los estudiantes universitarios se determina por un conjunto de estresores, siendo los principales las exigencias que ocasionan las tareas y el corto tiempo para que puedan desarrollarlas, la sobrecarga académica, los exámenes, las exposiciones, los trabajos de investigación, así como la cantidad de horas al día destinadas a realizar actividades académicas (14).

Actualmente, la tasa de contagio y muertes asociadas al COVID-19 disminuyeron significativamente a nivel mundial debido, principalmente, a las campañas de vacunación. Ello implicó que muchas actividades que se realizaban virtualmente regresaron a desarrollarse de manera presencial. En el caso del servicio educativo universitario en Perú, también se encuentran retornando progresivamente a la presencialidad. En ese sentido, los estudiantes volverán luego de 2 años de virtualidad a un entorno en el cual, según su percepción, aprendían más (15).

Entonces, es relevante conocer si el nivel de CPS está relacionado a los niveles de EA, ya que existen pocas investigaciones realizadas a nivel internacional que indagaron al respecto. En Chile, un grupo de investigadores indagó sobre la relación que existe entre el CPS y el afrontamiento al EA en estudiantes de universidades públicas y privadas y concluyeron que las 2 variables se relacionaban de manera positiva y significativa (16). Por otro lado, en Turquía se desarrolló un estudio también en

estudiantes universitarios y concluyeron que ambas variables se relacionaban de manera inversa pero significativa (17). Del mismo modo, en China, en una investigación realizada en estudiantes de Enfermería concluyeron que el CPS se correlacionaba de manera inversa con el estrés auto percibido ($r=0,662$; $p<0,05$) (18).

El objetivo de la presente investigación fue determinar la relación que existe entre el CPS y el EA en los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana durante la pandemia por COVID-19.

MÉTODO

Se recurrió a un enfoque cuantitativo, ya que se utilizó la estadística para determinar el comportamiento de la muestra. Respecto al diseño, fue no experimental, porque las variables no se manipularon. Asimismo, tuvo un alcance descriptivo – correlacional de corte transversal, puesto que se analizaron las variables, se trató de conocer si ambas se relacionaban y el proceso de recolección de datos se dio en un único momento (19).

La población estuvo conformada por 331 estudiantes ubicados desde el primer al décimo ciclo de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana, mientras que la muestra fue constituida por 178 estudiantes, cantidad que fue determinada a través de un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 95 %. Del total de participantes, el 79,8 % eran mujeres y el 20,2 % varones. Respecto al grupo etario al que pertenecían, el 50 % tenían entre 16 y 20 años, el 24,2 % entre 21 y 25 años, el 18 % entre 26 y 30 años y el 7,8 % más de 30 años. En cuanto al rendimiento académico autorreportado, el 62,9 % indicaron que era bueno, el 33,2 % señalaron que era regular y el 3,9 % mencionaron que era deficiente (Cuadro 1).

La recolección de datos se dio a través del uso de una encuesta virtual estructurada en *Google Forms*, la cual estuvo compuesta por tres partes. En la primera parte se pidió a los estudiantes información sociodemográfica (género, grupo etario y el autorreporte de su rendimiento académico).

Cuadro 1
Características de la muestra

VARIABLES	Características sociodemográficas	n= 178	%
Género	Masculino	36	20,2
	Femenino	142	79,8
Grupo etario	Entre 16 y 20 años	89	50,0
	Entre 21 y 25 años	43	24,2
	Entre 26 y 30 años	32	18,0
	Más de 30 años	14	7,8
Rendimiento académico autorreportado	Deficiente	7	3,9
	Regular	59	33,2
	Bueno	112	62,9

En la segunda parte se estructuró el Cuestionario de Capital Psicológico (20) adaptado al contexto educativo (21). Está conformado por 12 ítems mediante una escala de Likert de 5 puntos que va desde 1 (muy en desacuerdo) hasta 5 (muy de acuerdo) y están distribuidos en 4 dimensiones: autoeficacia (ítems del 1 al 3), esperanza (ítems del 4 al 7), resiliencia (ítems del 8 al 10) y optimismo (ítems 11 y 12). Las propiedades psicométricas del cuestionario fueron determinadas mediante los procesos de validez y confiabilidad. Posterior a su evaluación se estableció que el instrumento presentaba adecuados niveles de validez basada en el contenido (V de Aiken= 0,923) y confiabilidad (α = 0,815).

En la tercera sección se aplicó el Inventario de Estrés Académico SISCO, el cual fue diseñado por Barraza (22), consta de 31 ítems, de los cuales el primero es dicotómico (sí y no) y los demás son tipo Likert de 5 puntos que van desde 1 (nunca) hasta 5 (siempre). Se divide en 4 dimensiones: nivel de estrés autopercebido, agentes estresores, síntomas de estrés y estrategias de afrontamiento del estrés. Sus propiedades psicométricas también se determinaron mediante los procesos de validez basada en el contenido y confiabilidad. En ese sentido, se determinó que la escala tenía adecuados niveles de validez basada en el contenido (V de Aiken= 0,864) y confiabilidad (α = 0,898).

La recolección de datos se llevó a cabo entre los meses de julio y agosto del año 2022. Para

tal fin, se gestionaron los respectivos permisos a las autoridades de la universidad focalizada. Después, a través de la aplicación de mensajería *Whatsapp*, se realizó la invitación a los estudiantes para que participaran y se les envió el enlace de la encuesta, se detalló el propósito de la investigación, se solicitó su consentimiento informado y se les dio las orientaciones para que respondieran. El tiempo de respuesta a las pruebas aplicadas tuvo una duración aproximada de 20 minutos y tras corroborar la participación de los 178 estudiantes, se inhabilitó su acceso.

En cuanto al análisis estadístico, fue realizado a nivel descriptivo e inferencial. El análisis descriptivo se realizó a través del uso de tablas de frecuencia y porcentaje que fueron obtenidos mediante el uso del Software SPSS V.25. En cuanto a los resultados inferenciales, fueron obtenidos mediante el uso del coeficiente de correlación Rho de Spearman, ya que las variables son categóricas y su escala de medición es ordinal. Este estadístico fue importante para establecer si las variables y dimensiones se relacionaban significativamente ($p < 0,05$). Adicionalmente, se utilizó la prueba no paramétrica Chi cuadrado (X^2) para determinar si las variables de estudio CPS y EA se relacionaban significativamente con las variables sociodemográficas (género, grupo etario y rendimiento académico).

RESULTADOS

De acuerdo con el Cuadro 2, el nivel de desarrollo del CPS del 42,1 % de los estudiantes fue alto, del 35,4 % fue moderado y del 22,5 % fue bajo. Respecto a las dimensiones, las que tuvieron una mejor valoración fueron la resiliencia, el optimismo y la esperanza, las cuales se ubicaron en el nivel alto. Por otro lado, la dimensión autoeficacia tuvo menor valoración, ya que predominó el nivel moderado.

Respecto a la variable EA, en el Cuadro 3 se observa que el nivel predominante fue el moderado (45,5 %) seguido del nivel alto (34,8 %) y el nivel bajo (19,7 %). Respecto a sus dimensiones, también en todas predominó el nivel moderado, sin embargo, resulta preocupante que la dimensión menos valorada fue estrategias de afrontamiento.

Cuadro 2

Resultados descriptivos de la variable capital psicológico y sus dimensiones

Variable 1 y sus dimensiones	Bajo		Moderado		Alto	
	n	%	n	%	n	%
Capital psicológico	40	22,5	63	35,4	75	42,1
Autoeficacia	35	19,7	78	43,8	65	36,5
Esperanza	43	24,2	63	35,4	72	40,4
Resiliencia	38	21,4	60	33,7	80	44,9
Optimismo	31	17,4	69	38,8	78	43,8

Cuadro 3

Resultados descriptivos de la variable estrés académico y sus dimensiones

Variable 2 y sus dimensiones	Bajo		Moderado		Alto	
	N	%	n	%	n	%
Estrés académico	35	19,7	81	45,5	62	34,8
Agentes estresores	41	23,1	72	40,4	65	36,5
Síntomas del estrés	46	25,8	69	38,8	63	35,4
Estrategias de afrontamiento	54	30,4	85	47,8	39	21,8

Según el Cuadro 4, el coeficiente de correlación Rho de Spearman entre las variables CPS y EA fue de -0,614 y el p-valor resultó ser menor al nivel de significancia ($p < 0,05$), en tal sentido, se puede afirmar que ambas variables se relacionan significativamente. Por otro lado, también se determinó que las dimensiones autoeficacia, esperanza, resiliencia y optimismo también se relacionaban de manera significativa con la variable EA. Los coeficientes de correlación Rho de Spearman fueron -0,631; -0,589, -0,641 y -0,593, respectivamente, siendo significativos en todos los casos ($p < 0,05$).

En la Figura 1 se muestra que la dispersión de las puntuaciones de las variables CPS y EA tienen una tendencia negativa, lo cual indica que ambas variables se relacionan de manera inversa. En ese sentido, se puede afirmar que, a mayores niveles de CPS, menores niveles de EA, y viceversa.

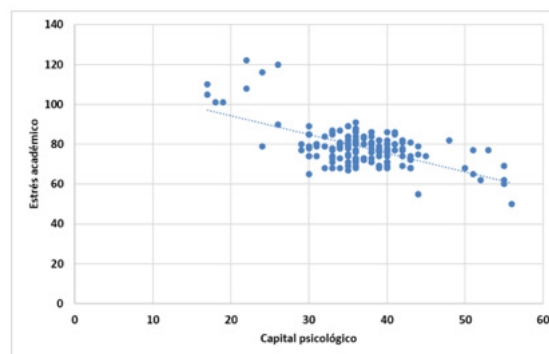


Figura 1. Gráfico de dispersión entre las variables capital psicológico y estrés académico.

De acuerdo con el Cuadro 5, el género y el rendimiento académico autorreportado fueron las variables sociodemográficas que se relacionaron significativamente con el CPS ($p < 0,05$). En este sentido, se encontró que las mujeres y quienes tenían un mejor rendimiento académico presentaban niveles ligeramente superiores de CPS. Por otro lado, también se determinó que el género y el grupo etario se asociaban significativamente con el EA de los estudiantes ($p < 0,05$). Por lo tanto, también se encontró que las estudiantes y quienes eran más jóvenes se caracterizaban por presentar mayores niveles de EA.

Cuadro 4

Matriz de correlación entre el capital psicológico y el estrés académico

VARIABLES Y DIMENSIONES	1	2	3	4	5	6
1. Capital psicológico	1					
2. Autoeficacia	0,761**	1				
3. Esperanza	0,686**	0,583**	1			
4. Resiliencia	0,699**	0,602**	0,451**	1		
5. Optimismo	0,732**	0,541**	0,433**	0,476**	1	
6. Estrés académico	-0,614**	-0,631**	-0,589**	-0,641**	-0,593**	1

Cuadro 5

Asociación entre el capital psicológico, estrés académico y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas	Capital psicológico		Variables sociodemográficas	Estrés académico	
	X ²	P		X ²	P
Género	14 376	0,005**	Género	14 781	0,001**
Grupo etario	24 019	0,121	Grupo etario	18 340	0,045*
Rendimiento académico	9 562	0,032*	Rendimiento académico	9 549	0,072

* p<0,05;** p<0,01

DISCUSIÓN

Históricamente, la Psicología se centró en estudiar aspectos negativos de las personas, organizaciones y sociedades, dejando de lado aspectos positivos o funcionales. No obstante, desde inicios del siglo XXI la psicología positiva ha enfocado su interés en investigar las características positivas y fortalezas humanas para proporcionar un conocimiento científico integral y equilibrado que permita construir una mejor sociedad (16). En ese sentido, la presente investigación buscó indagar acerca del CPS y su relación con el EA en estudiantes de Enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19.

Entre los hallazgos más importantes destaca que el nivel de CPS de los estudiantes era moderado, lo cual indica que no reportaron tener una adecuada valoración sobre el contexto y la probabilidad de tener éxito frente a situaciones adversas propias de la educación superior universitaria. El resultado descrito podría ser explicado debido a la pandemia por COVID-19 y a las repercusiones que ocasionó en los diferentes ámbitos de la vida de las personas. Este hallazgo discrepa de lo reportado en Portugal, donde determinaron que existían niveles adecuados de CPS en los estudiantes durante la pandemia, lo cual se traducía en ideas positivas que ellos tenían para favorecer su estado emocional y los logros de aprendizaje (8).

El CPS de las personas puede verse como un facilitador significativo al ofrecer resistencia a la angustia psicológica. En ese sentido, estudios previos sugieren que la autoeficacia, optimismo,

esperanza y resiliencia son factores protectores frente a la impotencia, ansiedad, depresión, soledad, y estrés (23).

Otro hallazgo relevante señala que el nivel de EA reportado por los estudiantes también era moderado, lo cual indicaba que en varias oportunidades presentaban malestar físico y emocional ocasionado por la presión que existía en el contexto universitario y la modalidad de enseñanza virtual, lo cual podría limitar su desempeño, disminuir el interés que tienen por continuar sus estudios y tener un control poco adecuado de sus emociones y acciones. El resultado descrito coincide con lo reportado en un estudio realizado en estudiantes universitarios peruanos, donde se determinó que la prevalencia del EA era alta y existía la presencia de estresores que provocaban un conjunto de sintomatologías físicas y comportamentales debido a las escasas estrategias de afrontamiento con la que los estudiantes contaban (1).

La transición por la educación superior está sujeta a una serie estresores que emergen debido a las exigencias académicas y a problemas del entorno familiar o personal, no obstante, si los estudiantes no enfrentan pertinentemente las mencionadas situaciones, podrían padecer de problemas en su salud, tener bajo rendimiento académico y calidad de vida (24). Por ende, las universidades tendrían la responsabilidad de promover la ejecución de estrategias para que los estudiantes afronten eficazmente las exigencias académicas, así como de autorregulación académica, para que ellos se desenvuelvan eficazmente en el contexto universitario y, posteriormente, en el contexto laboral.

Un hallazgo relevante da cuenta que existe relación negativa pero significativa entre el CPS y el EA en los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana durante la pandemia por COVID-19. Lo expuesto implica que ellos suelen tener mayores reacciones fisiológicas, emocionales, cognitivas y conductuales cuando frente a las actividades académicas cuando no cuentan o no han desarrollado los recursos psicológicos como la autoeficacia, optimismo, esperanza y resiliencia. De acuerdo con el modelo teórico de la Psicología Positiva, el CPS podría ayudar a mejorar el bienestar y la salud mental de los estudiantes (25). Lo expuesto se torna relevante, puesto que, los estudiantes de Enfermería deben desarrollar factores protectores que les permitan afrontar eficazmente problemas mentales y emocionales asociados comúnmente al ejercicio de dicha profesión.

Existen investigaciones que respaldan los resultados encontrados en el presente estudio. Porejemplo, en Chile, un grupo de investigadores indagó sobre la relación que existe entre el CPS y el afrontamiento al EA y concluyeron que ambas variables se relacionaban de manera positiva y significativa (16). Del mismo modo, en Turquía se desarrolló un estudio donde concluyeron que ambas variables se relacionaban de manera inversa pero significativa (17). Por otro lado, en China, en una investigación realizada en estudiantes de Enfermería concluyeron que el CPS se correlacionaba de manera inversa con el estrés autopercebido (18).

A pesar de que en la presente investigación se realizaron hallazgos relevantes, no estuvo exenta de ciertas limitaciones, como la homogeneidad de los participantes y la particularidad del instrumento (ser autoadministrado), por lo que no se pueden realizar generalizaciones y podría contar con sesgos de deseabilidad social o valoraciones subjetivas por parte de los estudiantes. Por ello, se sugiere que en futuras investigaciones se incremente la cantidad de participantes, incluyendo a estudiantes de Enfermería de otras universidades y se utilicen técnicas e instrumentos de recolección de datos adicionales para que este proceso sea más objetivo.

CONCLUSIÓN

En la presente investigación se determinó que existe relación inversa y significativa entre el CPS y el EA de los estudiantes académico en los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana durante la pandemia por COVID-19. El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre dichas variables fue de $-0,614$ con un p-valor menor al nivel de significancia ($p < 0,05$). Por otro lado, también se determinó que las dimensiones autoeficacia, esperanza, resiliencia y optimismo también se relacionaban de manera significativa con la variable EA. Los coeficientes de correlación Rho de Spearman fueron $-0,631$; $-0,589$, $-0,641$ y $-0,593$, respectivamente, siendo significativos en todos los casos ($p < 0,05$). Por ello, es menester desarrollar programas de prevención para mejorar la salud mental de los estudiantes, especialmente, fortalecer su CPS y desarrollar factores protectores para que puedan afrontar eficazmente situaciones estresantes propias de la vida universitaria. Por otro lado, se torna indispensable identificar a los estudiantes con altos niveles de EA para tratarlos oportunamente y disminuir así la prevalencia de dicho padecimiento.

REFERENCIAS

1. Estrada E, Mamani M, Gallegos N, Mamani H, Zuloaga M. Estrés académico en estudiantes universitarios peruanos en tiempos de la pandemia del COVID-19. Arch Ven Farmacol Ter. 2021;40(1):88-93.
2. Luthans F, Youssef C, Avolio BJ. Psychological Capital. New York: Oxford University Press; 2007.
3. Carmona M, Villegas J. El capital psicológico predice el bienestar y desempeño en estudiantes secundarios chilenos. Interam J Psychol. 2018;52(3):399-409.
4. Bandura A. Self-efficacy mechanism in human agency. Am Psychol. 1992;37(2):122-147.
5. Harms P, Luthans F. Measuring implicit psychological constructs in organizational behavior: An example using psychological capital. J Organizat Behavior. 2012;33(4):589-594.

6. Walumbwa F, Luthans F, Avey J, Oke A. Authentically leading groups: The mediating role of collective psychological capital and trust. *J Organizat Behavior*. 2011;32(1):4-24.
7. King D, Newman A, Luthans F. Not if, but when we need resilience in the workplace. *J Organizat Behavior*. 2015;37(5):782-786.
8. Lutete R, Pereira M, Escórcio A. Influência do capital psicológico na aprendizagem interna em equipes: papel mediador da estrutura percebida da equipe. *Rev Adm Empres*. 2021;61(4):1-15.
9. Emond M, Ten K, Kosmerly S, Robinson A, Stillar A, Van Blyderveen S. The effect of academic stress and attachment stress on stress-eaters and stress-undereaters. *Appetite*. 2016;100:210-215.
10. Llorente Y, Herrera J, Hernández D, Padilla M, Padilla C. Estrés académico en estudiantes de un programa de Enfermería - Montería 2019. *Rev Cuid*. 2020;11(3):e1108.
11. Delgado A, Oyanguren N, Reyes A, Zegarra A, Cueva M. El rol moderador de la procrastinación sobre la relación entre el estrés académico y bienestar psicológico en estudiantes de pregrado. *Propós Represent*. 2021;9(3):e1372.
12. Barraza A. El estrés académico en alumnos de maestría y sus variables moduladoras: un diseño de diferencia de grupos. *Av Psicol Latinoam*. 2008;26(2):270-289.
13. Otero G, Carriazo G, Tamara S, Lacayo M, Torres G, Pájaro N. Nivel de estrés académico por evaluación oral y escrita en estudiantes de Medicina de una universidad del Departamento de Sucre. *CES Medicina*. 2020;34(1):40-52.
14. Alfonso B, Calcines M, Monteagudo R, Nieves Z. Estrés académico. *EDUMECENTRO*. 2015;7(2):163-178.
15. Estrada E, Gallegos N, Puma M. Percepción de los estudiantes universitarios sobre la educación virtual durante la pandemia de COVID-19. *Rev San Gregorio*. 2022;1(49):74-89.
16. Ramírez M. La relación entre el capital psicológico académico y el afrontamiento de estrés académico en estudiantes universitarios. *TEPS*. 2022;40(2):279-305.
17. Demir S. The relationship between psychological capital and stress, anxiety, burnout, job satisfaction, and job involvement. *EU-JER*. 2018;75:137-154.
18. Sun F, Wang A, Xue J, Su J, Hu C, Lu Q. The mediating effect of psychological capital on the relationship between psychological stress and distress among Chinese nursing students: A cross-sectional study. *BMC Nurs*. 2022;21(1):128.
19. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
20. Luthans F, Avolio B, Avey J, Norman S. Positive psychological capital: Measurement and relationship with performance and satisfaction. *Personnel Psychol*. 2007;60:541-572.
21. Schönfeld F, Mesurado B. Adaptación del Cuestionario de Capital Psicológico al ámbito educativo en una muestra argentina. *Propós Represent*. 2020;8(1):e315.
22. Barraza A. Propiedades psicométricas del Inventario SISCO del Estrés Académico. *Investigación Educativa Duranguense*. 2007;7:90-93.
23. Prasath P, Xiong Y, Zhang Q, Jeon L. Psychological capital, well-being, and distress of International Students. *Int J Adv Couns*. 2022;44(3):529-549.
24. Al Rasheed F, Naqvi AA, Ahmad R, Ahmad N. Academic stress and prevalence of stress-related self-medication among undergraduate female students of health and non-health cluster colleges of a public sector university in Dammam, Saudi Arabia. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(4):251-258.
25. Parviniannasab AM, Bijani M, Dehghani A. The mediating role of psychological capital in relations between spiritual well-being and mental health among nursing students. *BMC Psychol*. 2022;10(1):230.

Experiencias de las madres en el proceso de alimentación con leche humana en recién nacidos en la unidad neonatal

Experiences of mothers in the process of feeding human milk in newborns in the neonatal unit

Diana Marcela Díaz Quijano^{1a*}, Sergio Iván Agudelo Pérez^{2a}, María José Maldonado Calderón^{3a}, Edwin Fernando Díaz Gómez^{4a}, Eduardo Tuta Quintero^{5a}

RESUMEN

Introducción: La Organización Mundial de La Salud recomienda como primera opción de alimentación para los neonatos prematuros y críticamente enfermos la leche materna, sin embargo, se desconocen el impacto de este proceso de lactancia en la unidad neonatal pueda tener en las madres. **Métodos:** Se utilizó un diseño cualitativo descriptivo en 20 participantes de un hospital público de Bogotá, Colombia. **Resultados:** En el análisis inductivo fueron identificados cuatro temas centrales en la experiencia de las madres: conocimientos, actitudes y prácticas con respecto a la lactancia materna, atención médica y entorno de la unidad neonatal, malestar físico y psicológico y expectativas al egreso de la unidad neonatal. **Conclusión:** El personal de salud de la unidad juega

un papel fundamental, puede ser una barrera o un facilitador en la alimentación con leche humana. Se debe permitir la participación de la madre en las primeras fases de hospitalización. La educación dada a las madres, en temas de lactancia, pero también en la situación de enfermedad y pronóstico de su hijo podría ser un facilitador.

Palabras clave: Lactancia materna, leche humana, cuidado intensivo neonatal.

SUMMARY

Background: The World Health Organization recommends breast milk as the first feeding option for premature and critically ill infants, however, the impact that this breastfeeding process in the neonatal unit may have on mothers is unknown. **Methods:** A descriptive qualitative design was used in 20 participants from a public hospital in Bogotá, Colombia. **Results:** In the inductive analysis, four central themes were identified in the experience of mothers: knowledge, attitudes, and practices regarding breastfeeding, medical care and environment of the neonatal unit, physical and psychological discomfort, and expectations upon discharge from the unit newborn. **Conclusion:** The health personnel of the unit play a fundamental role, they can be a barrier or a facilitator in feeding with human milk. The mother's participation should be allowed in the first phases of hospitalization. The education given to mothers, on breastfeeding issues, but also on the disease situation and prognosis of their child could be a facilitator.

Keywords: Breast feeding, milk, human, intensive care, neonatal.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.9>

<https://orcid.org/0000-0001-8804-0274>¹
<https://orcid.org/0000-0001-9154-4529>²
<https://orcid.org/0000-0002-2837-5715>³
<https://orcid.org/0000-0003-2036-8526>⁴
<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>⁵

*Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.
Autor correspondencia: Diana Marcela Díaz Quijano
E-mail: diana.diaz1@unisabana.edu.co
Tel: 311458605
Dirección: Facultad de Medicina, edificio H Km 7 autopista Norte.
Campus universitario puente del común.

Recibido: 7 de octubre 2022

Aceptado: 2 de noviembre 2022

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de La Salud (OMS) recomienda como primera opción de alimentación para los neonatos prematuros y críticamente enfermos la leche materna de su propia madre y/o madre donante del banco de leche (1-3). La lactancia materna disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal e intolerancia alimentaria (4,5); además, a mediano y largo plazo disminuye la retinopatía del prematuro y mejora el neurodesarrollo, siendo una estrategia con un impacto costo efectivo en la unidad neonatal (UN) (6,7). Estudios previos muestran que el 96 % de los neonatos clasificados como pretérminos extremos recibieron leche humana en algún momento de la hospitalización y solo el 42 % continuaban recibiendo algún volumen de lactancia materna al egreso de la UN (4).

En general, se observa baja prevalencia de alimentación con leche humana en los neonatos hospitalizados y principalmente en los pacientes pretérmino (8). Durante la hospitalización del neonato, el binomio madre - hijo se enfrenta a situaciones complejas y desafíos que pueden retrasar y hacer difícil la lactancia del neonato con alguna patología de base (5); comportándose como barreras en el proceso de alimentación por parte de la madre hacia su hijo (9). Por las mismas condiciones de salud del neonato, se da frecuentemente que las madres sean excluidas de los cuidados de los recién nacidos, y por ende en los primeros escenarios de la lactancia materna durante la hospitalización (4,6,7). Adicionalmente a esta situación, la madre se ve enfrentada a normas y pautas de la UN a la cual se debe adaptar (10-13).

La evidencia médica que describa el impacto que pueda tener la separación del binomio madre – hijo es limitada, desconociendo los desenlaces clínicos asociados a la ausencia de lactancia materna en el recién nacido y la madre (4,5,7,10). Además, esto podría identificar las posibles barreras y los facilitadores en el proceso de lactancia materna, y establecer posibles estrategias para mitigar complicaciones y desenlaces clínicos desfavorables. El presente estudio describe la experiencia de las madres en el proceso de lactancia en la UN.

MÉTODOS

Se utilizó un diseño cualitativo descriptivo, buscando conocer la experiencia del fenómeno en los términos de las participantes de un hospital público de Bogotá, Colombia. Este tipo de diseño se caracteriza por niveles más bajos de interpretación que los enfoques cualitativos de alta inferencia, como la fenomenología o la teoría fundamentada (14).

Criterios de elegibilidad y variables

La selección se realizó por criterio hasta llegar al punto de saturación incluyendo a madres de neonatos hospitalizados en una UN de una institución hospitalaria pública de la ciudad de Bogotá, que ofrece atención especializada en el cuidado neonatal (15). Se realizaron entrevistas semiestructuradas, previa firma del consentimiento informado.

Análisis

Se realizó análisis temático de corte inductivo, dos investigadores realizaron de manera individual la codificación inicial de las entrevistas; posteriormente se identificaron y describieron en detalle los temas y subtemas relacionados con las experiencias de las madres (16).

Consideraciones éticas

Se contó con la aprobación de la Subcomisión de Investigación y Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana.

RESULTADOS

Se describe la experiencia de 20 madres con sus hijos hospitalizados en la UN, con un predominio de madres en edades jóvenes, pertenecientes al nivel socioeconómico bajo y con estudios de secundaria básica. La edad promedio del neonato al momento de la entrevista fue de 17

días y el promedio de peso al nacer de 2 411 g. En el análisis inductivo fueron identificados cuatro temas centrales en la experiencia de las madres: conocimientos, actitudes y prácticas con respecto a la lactancia materna, atención médica y entorno de la UN, malestar físico y psicológico y expectativas al egreso de la UN Cuadro 1.

Cuadro 1

Análisis temático de la experiencia de las madres de neonatos en la unidad neonatal

Tema	Subtema
Conocimientos, actitudes y prácticas con respecto a la lactancia materna	Conocimiento sobre la leche materna como el mejor alimento
	Lactar es dar el mejor alimento
	Lactancia es tradición familiar
Entorno de la unidad neonatal	Proceso de extracción de la leche
	Proceso de alimentación con leche humana
	Relación entre lactancia y enfermedad
	Relación con el personal de salud en la unidad neonatal
	Consejería en lactancia Horarios de la unidad neonatal
Malestar físico y psicológico de la madre en la UCI	Extracción es difícil
	Malestar por separación
	Cansancio posparto fuera de casa
Expectativas de las madres al egreso de su hijo de la UCI	Lactancia en casa
	Economía y leche materna

Conocimientos, actitudes y prácticas con respecto a la lactancia materna

Las madres reportan conocimientos previos acerca de las cualidades y beneficios de la leche como el mejor alimento para sus hijos, con una actitud positiva frente a la alimentación con leche humana para su hijo enfermo en la UN.

Esta información es recibida de dos fuentes principales, sus familias y la consejería recibida en la UN por parte de las enfermeras.

“Lo que uno conoce es que es la mejor leche y que eso permite que crezcan sanos y poco se enfermen” (participante 2)

“Es el mejor alimento para mi hijo porque ahí sale esta primera leche que tiene defensas para que no se enferme. Esa leche de tarro es puro químico y agua y no alimentan bien a los bebés” (participante 10)

“En mi casa son como tradiciones de las abuelas, ninguna leche de tarro tiene los nutrientes” (participante 1)

Entorno de la UN

Las experiencias narradas por la madre sobre la UN se enmarcan entre situaciones de estrés asociadas al proceso de extracción de la leche y la alimentación con leche humana y a la atención de su hijo en la UN, contrastadas con las experiencias que promueven el proceso de entender los beneficios de lograr alimentar con leche humana a su hijo para que se recupere de la enfermedad y la consejería dada por médicos y enfermeras. Otro aspecto que narran casi todas las madres como una barrera en este proceso tiene que ver con los horarios de la UN.

- **Proceso de extracción de la leche:** Experimentan el proceso de extracción como algo complicado y doloroso, pero entienden que es positivo para sus hijos.

“Es de mucho sacrificio, por el cansancio físico, uno se empieza a cansar, con el bebé hospitalizado y todo lo que acarrea tenerlo acá” (participante 5)

“Yo vengo todo el día para lactar a mi bebé, pero en la noche yo le dejo leche en el lactario y sé que las enfermeras la alimentan. A mí me ponen a sacar la leche para la bebé y no me vaya a dar mastitis. Me dijeron que era importante sacársela porque a veces uno se llena mucho de leche entonces sacarse la

leche para que no le dé mastitis a uno. Se infecten los senos. Fue muy doloroso al inicio” (participante 1)

- **Proceso de alimentación con leche humana:** Cuando las madres logran obtener la experiencia del paso a la lactancia directa del pecho la consideran y observan más fácil que cuando eran sometidas al proceso de extracción. Adicionalmente, reportan sentirse conectadas con sus hijos cuando logran amamantar:

“Me dan como nervios que se ahogue porque como es tan pequeño, pero ya aparte el niño como que pide y toma más fácil no toca despertarlo tanto, él ya tiene su horario establecido y eso es más fácil” (participante 2)

- **Relación entre lactancia y mejoría de la enfermedad:** basadas en la educación e información recibida por el personal en la UN, conocen que la leche materna aporta en la recuperación de la enfermedad de sus hijos, encontrando una relación entre lactancia y enfermedad:

“Mi leche es lo que lo ha mantenido gordito y sano. Si se está recuperando rápido” (participante 4)

“La leche materna es un alimento natural para que, los niños se enfermen menos, y crezcan bien” (participante 3)

- **Relación con el personal de salud en la UN:** Casi todas las madres reportan sentir confianza en el cuidado dado a sus hijos por parte del personal de salud, salvo una participante que expresó dudas relacionadas con ver “demasiados bebés”. Las participantes resaltaron el cuidado a sus hijos, particularmente en lo relacionado a la alimentación cuando ellas no se encuentran:

“aquí mantienen pendiente que uno se la saque y les deje leche para la noche, me explican cómo ponerlo bien. Y allá donde deja uno la leche está muy pendiente” (participante 5)

Por otro lado, algunas participantes describieron experiencias en las que las madres se sienten incómodas. Se describe a algunas enfermeras como “bravas” y “regañonas”. Los juicios a las madres se hacen evidentes en la narración de otras madres que describen a las enfermeras como “*estrictas, cuando las mamás son descuidadas*” (participante 4). Solamente en un caso se describió una experiencia de tratos rudos hacia los bebés:

“algunas enfermeras que son como muy bruscas con los otros bebés. Digamos hay una enfermera que la vez pasada ...el bebé se vomitó y dijo que asco el bebé. Entonces ¿para qué trabaja en eso si le da asco?” (participante 4)

- **Consejería:** Las madres señalan la calidad de la atención recibida durante su estancia en la UN por parte del personal de salud y en su descripción de la experiencia enfatizan en la atención de consejería que reciben alrededor de la extracción de leche:

“Acá unas enfermeras nos explican cómo lactarlo y que ese es el mejor alimento. Que debo alimentarlo y sacarme la leche para dejarle en la noche y que debo usar la bata, tener las manos limpias cada vez que entro para alimentarlo para evitar enfermarlo” (participante 5)

“Por medio de las charlas que nos dan las enfermeras uno aprende algo porque uno se va para la casa y ellos no van a estar ahí para explicarnos” (participante 8)

- **Horarios de la UN:** las madres expresan que el tener que adaptarse a horarios y condiciones

propias de la unidad es una barrera más para ellas:

“Los médicos solo dan información una vez al día entonces toca esperar a la Ipm para saber cómo va el bebé” (participante 5)

“Yo quiero estar todo el tiempo aquí con el bebé, pero por los horarios no podemos, además debemos asistir a unas charlas y también ir a donde uno se saca la leche para dejarle en la noche. Todavía no lo puedo tocar, solamente tocar la cabecita, las manitas los piecitos no le puedo hacer nada más solo tocar” (participante 10)

Malestar físico y psicológico de la madre en la UN

El tema que mayor malestar produce a las madres es la separación de sus hijos, la imposibilidad de tocarlos o cargarlos y estar para ellos cuando los requieren, especialmente en la noche: *“Yo enseñada a la casa pues acá es unas horitas que lo dejan a uno. (...) El primer día que me mandaron a la casa, a mí me dio muy duro, porque ella en la noche se despierta y me angustia si le dan de comer”* (participante 6).

A esto se suma las largas jornadas en el hospital, en donde además no pueden estar siempre con el bebé por la restricción durante el día en los horarios: *“Pues un poco difícil tener que estar todo el día acá en el hospital porque solo son por unas horas que puedo alimentarlo y en otra hora es para padre y otros familiares, y no puedo ir y volver y en la noche quedan solos”* (participante 5).

Tales jornadas son particularmente difíciles para las madres pues ellas mismas se encuentran en recuperación después del nacimiento de sus hijos: *me parece incomodo tener que estar aquí porque me siento con dolores por el parto, a uno le gustaría estar más en la casa, más cómodo para cuidarlos* (participante 3)

Al agotamiento se suma la dificultad económica para asumir el transporte y una alimentación adecuada.

“El alimentar a mi hijo fácil, pero lo difícil son los horarios porque yo tengo cesárea, a veces me toca dejarla sola mucho tiempo, es muy duro madrugar viajar y conseguir transporte y tener la plata para pagarlo, son muchos inconvenientes por ese lado es muy difícil y agotador (...) El tener que estar viniendo todos los días y tengo bastante dolor, me siento un poco débil estar todo el día aquí en el hospital es muy agotador (participante 11)

Expectativas de las madres al egreso de su hijo de la UN

Las madres muestran interés para continuar la alimentación con leche materna al egreso de la hospitalización, reconociendo su valor para promover su salud y prevenir nuevas enfermedades:

“Yo si estoy dispuesta alimentarla hasta que sea necesario para que no se vuelva a enfermar (participante 6); *Es la mejor alimentación que uno le puede dar para que tengan buena salud”* (participante 3).

La economía familiar se observó como un tema emergente y una razón para continuar con la lactancia materna al egreso a de la UN. Desde el punto de vista económico, el proceso de alimentación al seno es un facilitador, ya que los padres perciben que es más económico y les ayuda al ahorro y gastos del hogar, esto principalmente expresado por el padre de familia:

“Pues mi marido y yo siempre hemos pensado que digamos es como lo que más les alimenta a ellos y como les ayuda a los gastos del hogar para no comprar tarros y teteros y esas cosas” (participante 1)

DISCUSIÓN

En el presente estudio se describe las experiencias vividas por las madres en el contexto de la lactancia en la UN, mostrando que las madres gestantes manifiestan su deseo de lactar tempranamente en la gestación y refieren tener el conocimiento práctico adecuado para llevarlo a cabo, datos respaldados por lo descrito en la literatura médica actual (17,18). También se ha reportado que las madres conocen el beneficio que ofrece la lactancia y el vínculo madre hijo que esto genera, sintiéndose motivadas a lactar por el hecho de ver crecer a sus hijos sanos y por el apoyo ofrecido por la familia para lograr una lactancia adecuada (19).

En este estudio se encontraron experiencias negativas relacionadas con la vivencia de la separación y ruptura del vínculo madre hijo, el estrés y cansancio por el estado posparto y/o por la propia enfermedad del recién nacido. La incertidumbre acerca de la evolución de la enfermedad y de los procesos a los que el menor es sometido durante la estancia, el experimentar falta de inclusión en el proceso de alimentación de su hijo; además, la incertidumbre con la alimentación en el momento de dejarlo solo en la unidad, las restricciones de horarios y la sensación de imposición de condiciones para la visita a su hijo.

En la literatura, al igual que en este estudio, se encuentran barreras para la alimentación con leche humana como las condiciones obstétricas y médicas de la madre que le impiden el desplazamiento a la unidad, la inestabilidad clínica de su hijo, la dificultad propia de la succión al pecho, los horarios estrictos de la unidad para la alimentación de sus hijos, el uso de dispositivos de alimentación como sondas, el tamaño del bebé, la dificultad propia de la succión del bebé al seno de la madre, la necesidad de ganancia de peso del bebé, el sentirse excluidas del cuidado de sus hijos y la falta de interacción con su bebé hospitalizado (11,20-23).

A diferencia de otros estudios, en este no se encontraron barreras como la falta de privacidad durante el proceso de la lactancia o la falta de conocimiento de los beneficios de la leche materna (21,23). En este estudio tampoco se encontraron facilitadores para la lactancia

materna encontrados en otros estudios como la interacción con los padres desde el ingreso a la unidad, el planteamiento sobre el papel de la madre en el cuidado del bebé en la unidad, ni la recomendación del inicio inmediato de la extracción de la leche (23,24).

Las mamás de los bebés enfermos hospitalizados dependen en gran medida de la extracción de leche materna para alimentar a sus bebés en los primeros días de vida y en algunos casos hasta semanas. Encontramos que las madres experimentan este proceso de extracción, como agotador, doloroso y difícil, pero la percepción y el conocimiento de que su leche les aporta en la recuperación de su hijo las anima a hacerlo.

Varios autores reportan hallazgos similares y de forma interesante describen que intentan superar las dificultades iniciales en la extracción de la leche apoyadas en el conocimiento de que puede disminuir las complicaciones y mejorar la evolución de la salud de sus hijos, estabilizando la enfermedad, lo que les ayuda a mejorar el estado de ánimo. También lo han expresado como una alternativa para la reconstrucción de la relación y unión madre e hijo. La comunicación asertiva del personal de salud de la unidad, actitud positiva y de motivación al promover la lactancia materna también son factores que se potencian y promueven la alimentación con leche humana en la unidad y al egreso (24,25).

Las barreras económicas les generan estrés y es una barrera para la alimentación, principalmente representada en el transporte hacia la unidad (23,25,26). En el presente estudio se identifica que las madres tienen el interés de continuar la lactancia, entendiéndolo que es el mejor alimento para sus hijos desde el punto de vista nutricional, inmunológico y económico; el cual es un tema que emerge desde la economía familiar, y visto desde el padre de familia, donde apoyan y estimulan a la madre para lactar ya que es más económico y hay ahorro en el hogar.

Es necesario promover políticas de promoción de la lactancia y la alimentación al seno dentro de la UN para aumentar el porcentaje de recién nacidos hospitalizados alimentados predominantemente con leche materna en su estancia en la unidad y al egreso de esta. Se debe lograr una transversalidad de estas políticas en diferentes escenarios culturales y sociales para mejorar

su implementación general y global (25,26). Los encargados de la gestión administrativa y asistencial de la UN, deben tener en cuenta estas experiencias narradas por las madres en la creación e implementación de estrategias encaminadas a la promoción de la leche materna, entre ellas, temas de comunicación, participación de padres en el cuidado, educación y asertividad del personal hacia los padres.

CONCLUSIONES

El personal de salud de la unidad juega un papel fundamental pudiendo ser una barrera o un facilitador en la alimentación con leche humana. Se debe permitir la participación de la madre en las primeras fases de hospitalización. La educación dada a las madres, en temas de lactancia, pero también en la situación de enfermedad y pronóstico de su hijo podría ser un facilitador.

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de intereses: Ninguno

Agradecimiento: Ninguno

REFERENCIAS

- Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM. GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): Mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10(Suppl 1):S7.
- McNelis K, Fu TT, Poindexter B. Nutrition for the Extremely Preterm Infant. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):395-406.
- Guidelines on Optimal Feeding of Low Birth-Weight Infants in Low- and Middle-Income Countries. Geneva: World Health Organization; 2011.
- Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: Comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.
- Tyebally Fang M, Grummer-Strawn L, Maryuningsih Y, Biller-Andorno N. Human milk banks: A need for further evidence and guidance. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e104-e105.
- Dritsakou K, Liosis G, Valsami G, Polychronopoulos E, Skouroliahou M. Improved outcomes of feeding low birth weight infants with predominantly raw human milk versus donor banked milk and formula. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(7):1131-1138.
- Mahon J, Claxton L, Wood H. Modelling the cost-effectiveness of human milk and breastfeeding in preterm infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev*. 2016;6(1):54.
- Oliveira MG, Valle Volkmer DF. Factors Associated with Breastfeeding Very Low Birth Weight Infants at Neonatal Intensive Care Unit Discharge: A Single-Center Brazilian Experience. *J Hum Lact*. 2021;37(4):775-783.
- Callen J, Pinelli J. A review of the literature examining the benefits and challenges, incidence and duration, and barriers to breastfeeding in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2005;5(2):72-88; 89-92.
- Pierrat V, Coquelin A, Cuttini M, Khoshnood B, Glorieux I, Claris O, et al. Translating Neurodevelopmental Care Policies into Practice: The Experience of Neonatal ICUs in France-The EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):957-967.
- Wigert H, Johansson R, Berg M, Hellström AL. Mothers' experiences of having their newborn child in a neonatal intensive care unit. *Scand J Caring Sci*. 2006;20(1):35-41.
- Ocampo Melva P. El hijo ajeno: vivencia de madres de niños prematuros hospitalizados. *Aquichan*. 2013;13(1):69-80.
- Acosta M F, Cabrera Bravo N. Percepción de padres de hijos prematuros frente a la hospitalización en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal: un estudio de revisión documental. *Rev UNIMAR*. 2017;34(1):193-199.
- González DS, Ballesteros NE, Serrano MF. Determinantes estresores presentes en madres de neonatos pretérmino Hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos. *Rev Cienc Cuidad*. 2012;9(1):43-53.
- Sandelowski M. Whatever happened to qualitative description? *Res Nurs Health*. 2000;23(4):334-340.
- Cypress BS. Qualitative Research: Challenges and Dilemmas. *Dimens Crit Care Nurs*. 2019;38(5):264-270.
- Michel T, Tachtler F, Slovak P, Fitzpatrick G. Young People's Attitude Toward Positive Psychology Interventions: Thematic Analysis. *JMIR Hum Factors*. 2020;7(4):e21145.
- Gorríta Pérez RR, Ravelo Rodríguez Y, Ruiz Hernández E, Brito Herrera B. Deseos, aptitudes y conocimientos

EXPERIENCIAS DE LAS MADRES EN EL PROCESO DE LACTANCIA

- sobre lactancia materna de gestantes en su tercer trimestre. *Rev Cub Pediatr.* 2012;84(2):165-175.
19. Gamboa EM, López N, Prada GE, Gallo KY. Conocimientos, actitudes y prácticas relacionados con lactancia materna en mujeres en edad fértil en una población vulnerable. *Rev Chil Nutr.* 2008;35(1):43-52.
 20. Yang Y, Brandon D, Lu H, Cong X. Breastfeeding experiences and perspectives on support among Chinese mothers separated from their hospitalized preterm infants: A qualitative study. *Int Breastfeed J.* 2019;14:45.
 21. Bernaix LW, Schmidt CA, Jamerson PA, Seiter L, Smith J. The NICU experience of lactation and its relationship to family management style. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2006;31(2):95-100.
 22. Boucher CA, Brazal PM, Graham-Certosini C, Carnaghan-Sherrard K, Feeley N. Mothers' breastfeeding experiences in the NICU. *Neonatal Netw.* 2011;30(1):21-28.
 23. Bonet M, Forcella E, Blondel B, Draper ES, Agostino R, Cuttini M, et al. Approaches to supporting lactation and breastfeeding for very preterm infants in the NICU: A qualitative study in three European regions. *BMJ Open.* 2015;5(6):e006973.
 24. Lessen BS. Effect of the premature infant oral motor intervention on feeding progression and length of stay in preterm infants. *Adv Neonatal Care.* 2011;11(2):129-139.
 25. Maastrup R, Hansen BM, Kronborg H, Bojesen SN, Hallum K, Frandsen A, et al. Factors associated with exclusive breastfeeding of preterm infants. Results from a prospective national cohort study. *PLoS One.* 2014;9(2):e89077.
 26. Lee TY, Lee TT, Kuo SC. The experiences of mothers in breastfeeding their very low birth weight infants. *J Adv Nurs.* 2009;65(12):2523-2531.

Nurses attitude and communication on reporting incidents on patients safety culture in Ende Regional General Hospital

Actitud y comunicación de los enfermeros acerca el reporte de incidencias sobre la cultura de seguridad del paciente en el Hospital General Regional Ende

Try Ayu Patmawati^{1a}, Yoseph Woge^{2a}, Anatolia K Doondori^{3a}, Sisilia Leny Cahyani^{4a}, Haeril Amir^{5b}

SUMMARY

Objective: This study aimed to assess the factors that affect the level of incident reporting in the Ende Regional General Hospital. **Methods:** The research design was descriptive-analytic with a cross-sectional approach to analyze incident reporting culture and factors influencing patient safety incident reporting culture in nurses at the Ende Regional General Hospital (RSUD). The population involved 162 nurses at the Ende General Hospital with a purposive sampling technique. The instrument used was the Incident

Reporting Culture Questionnaire and the attitude, communication, and teamwork questionnaire. Result: There was a significant nurses' attitude ($p=0.004$) and nurses' communication ($p= 0.001$) toward incident reporting. **Conclusion:** All health workers must work together so that patient safety incident reporting becomes a culture. The culture of reporting patient safety incidents at RSUD Ende must be improved. Nurses' communication and attitudes should be monitored more closely because they are closely related to the culture of reporting incidents in hospitals.

Keywords: Incident reporting, patient safety, communication, attitude.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.10>

RESUMEN

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5059-333X>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1420-5595>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5059-333X>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4129-0134>⁴

^aEnde Nursing Study Program, Poltekkes Kemenkes Kupang, Indonesia.

^bDepartment of Nursing, Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia.

*Corresponding author: Try Ayu Patmawati
Ende Nursing Study Program, Poltekkes Kemenkes Kupang, Indonesia. Tel: +62 82336442281
E-mail: tryayupatma@poltekkeskupang.ac.id

Recibido: 12 de noviembre 2022
Aceptado: 23 de noviembre 2022

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo evaluar los factores que afectan el nivel de notificación de incidentes en el Hospital General Regional de Ende. **Métodos:** El diseño de investigación fue descriptivo-analítico con enfoque transversal para analizar la cultura de notificación de incidentes y los factores que influyen en la cultura de notificación de incidentes de seguridad del paciente por las enfermeras del Hospital General Regional de Ende (RSUD). La población fueron 162 enfermeras del Hospital General de Ende con una técnica de muestreo intencional. El instrumento utilizado fue el Cuestionario de Cultura de Reporte de Incidentes y el cuestionario de actitud, comunicación y trabajo en equipo. **Resultado:** Existe una reacción significativa entre la actitud de los enfermeros ($p=0,004$) y la comunicación de los

enfermeros ($p=0,001$) hacia el reporte de incidentes.

Conclusión: *Todos los trabajadores del área de la salud deben trabajar juntos para que la notificación de incidentes de seguridad del paciente se convierta en una cultura. Se debe mejorar la cultura de reporte de incidentes de seguridad del paciente en RSUD Ende. La comunicación y las actitudes de las enfermeras deben monitorearse más de cerca porque están estrechamente relacionadas con la cultura de informar incidentes en los hospitales.*

Palabras clave: *Reporte de incidentes, seguridad del paciente, comunicación, actitud.*

INTRODUCTION

Patient safety incident reporting is at the heart of service quality, which is an important part of the learning process and internal reform, renewal, and revision of policies, including standard operating procedures and existing guidelines. Incident reporting in healthcare is considered a way to monitor, prevent and reduce the occurrence of patient safety events, but still relies on voluntary reporting by staff.

Based on the previous research of Patmawati and Djano (1), using the Incident Reporting Culture Questionnaire (IRCQ) instrument, it was found that the incident reporting culture showed a negative response of 60.3 %. In the study, it was also found that the collegial atmosphere factor due to discomfort and punishment was the factor that received the largest negative response in reporting incidents, and nurses were reluctant to report because it would disrupt intimacy and teamwork and feel afraid of blaming.

Several studies have also stated that blame is the biggest factor that hinders reporting of safety incidents (2-4) so management control is very much needed. In addition, other inhibiting factors are time constraints, unsatisfactory processes, lack of knowledge, level of education, cultural norms, perceptions of nurses, nurse attitudes, inadequate feedback, and management and leadership support (5-10). Communication failures in Incident reporting are also one of the most influential barriers. Communication failures are often identified after a root cause analysis is carried out following serious adverse events (11,12). For a patient safety culture at the

area/work unit level, communication regarding safety procedures and work systems should be strengthened by the leadership to encourage incident reporting and thus the development of patient safety (8).

In hospitals, incident reporting is an approach that must be improved to create a patient safety culture, but the big problem is that there are obstacles related to incident reporting. Therefore, the purpose of this study is to further assess what factors affect the level of incident reporting, especially in the Ende Regional General Hospital.

METHODS

The research design used in this study was descriptive-analytic with a cross-sectional approach to analyze incident reporting culture and factors influencing patient safety about incident reporting culture in nurses at the Ende Regional General Hospital (RSUD). The population in this study was 162 nurses at the Ende General Hospital, using purposive sampling techniques. The instrument used was the Incident Reporting Culture Questionnaire and the attitude, communication, and teamwork questionnaire.

Ethical Clearance

The study was officially approved and permitted by the hospital director and the head nurse. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee of the Health Polytechnic of Kupang (No. LB.02.03/1/0059/2022). All participants signed informed consent after being fully explained the purpose and benefits of the study. They were also informed that their participation in this study was voluntary and that they could refuse or withdraw from the study at any time without giving any reason. Patient confidentiality was guaranteed by encoding all data.

RESULTS

Table 1 shows that the average age of the respondents is 37.17, consisting of 19 males (8.6

%) and 143 females (88,3 %), in addition to 162 respondents, 30 nurses (18.5 %) are educated Nurses, Bachelors as many as 7 nurses (4,3 %) and Diploma as many as 125 nurses (77,2 %). Table 1 also shows that most of the respondents have worked for more than 5 years.

Table 1

Distribution of The Characteristics of Respondent in ENDE Regional General Hospital

Characteristics	Mean ± SD	n (%)
Age (year)	37.17± 6.72	
Gender		
Male		19 (11.7)
Female		143 (88.3)
Education		
Diploma		125 (77.2)
Bachelor		7 (4.3)
Professional Nurses		30 (18.5)
Working Length (year)		
< 5		28 (17.3)
>= 5		134 (82.7)

In Table 2 is observed that respondents who show a negative response to incident reporting culture are 63.6 % while the positive response is 36.4 %.

Table 2

Distribution of Respondents Based on The Incident Reporting Culture of Nursing in ENDE Regional General Hospital

Incident Reporting Culture	n	Percentage (%)
Negative response	103	63.6
Positive response	35	36.4

Table 3 shows that respondents who have good communication 121 (63.6 %) and less 41 (25.3 %)

Table 3

Distribution of Respondents Based on Communication of Nursing in ENDE Regional General Hospital

Communication	N	Percentage (%)
Good	121	74,7
Less	41	25,3

Table 4 shows that respondents who have a good attitude are 61 (37.7 %) and less are 5 (3.1 %)

Table 4

Distribution of Respondents Based on Communication of Nursing in ENDE Regional General Hospital

Attitude	n	Percentage (%)
Good	61	37.7
Moderate	96	59.3
Less	5	3.1

Table 5 shows that nurses' communication has a significant relationship with Incident reporting culture (p-value = 0.001)

Table 5

Correlation of nurses' communication toward incident reporting

Communi-cation	Incident Reporting Culture		P-value	
	Negative N	Positive n	%	%
Good	68	53	66.0	89.8
Less	35	6	34.0	10.2

0.001

Table 6 shows that nurses' attitude has a significant relationship with Incident reporting culture (p-value = 0.004)

Table 6

Correlation of nurses' attitude toward incident reporting

Attitude	Incident Reporting Culture				P-value
	Negative		Positive		
	n	%	n	%	
Good	2	28.2	32	54.2	0.004
Moderate	3	68.9	25	42.4	
Less	3	2.9	2	3.4	

DISCUSSION

Reporting patient safety incidents is important to improve the hospital service system. The main reason for reporting incidents is to improve patient safety the belief is that safety can be improved by learning from incidents and near misses, rather than pretending that they have not happened. There is a need to gather information that can be used to improve hospital systems to minimize errors in healthcare, and many strategies and tools have also been developed to reduce errors. It is believed by quality and safety organizations, and the consumers of healthcare systems, that incident reporting is better for understanding errors and their contributing factors. Critical incident reporting and learning (13).

Based on our results on incident reporting culture, we observe a negative response of 63.6 % and a positive response of 36.4 %. The low positive response to reporting this incident is similar to those reported by others (1,14-16) who indicate that several factors are involved, including that some nurses are afraid of disturbing relationships between colleagues as well as the lack of feedback when someone reports the incident. The response to incident reporting must be followed up immediately by analyzing the causes of errors, getting solutions, and monitoring evaluations, without adequate feedback it will not encourage reports or provide satisfaction for nurse reporting (16,17).

In addition, it was also showed that nurses' communication has a significant relationship with Incident reporting culture, in accordance

with research (18,19) where is stated that communication is very important in health services, and communication and patient involvement in incident reporting is highly recommended for improving patient safety. Therefore, Kathy et al. (20) stated that inadequate and poor communication is a serious safety challenge. Thus, overcoming communication barriers requires the detection and reporting of barriers through routine safety checks and the development of good collaboration (21,22).

To improve the patient safety culture at the area/work unit level, communication regarding safety procedures and work systems should be strengthened by the leadership to encourage incident reporting and thus the development of patient safety (8).

Furthermore, we also revealed that nurses' attitude has a significant relationship with Incident reporting culture. This is reinforced by research (23,24) where is demonstrated that nurses' attitudes have a significant effect on incident reporting culture. Also, it was observed that "a collegial atmosphere due to the discomfort and punishment" has a negative response as much as 79.6 % of studies (2-5,7), where it was stated that one of the main challenges for reporting incidents related to patient safety is the fear of being blamed and punished. In effect, in general, only a small percentage of nurse's report incidents formally, possibly it could be due to the unfamiliarity with the process. Other factors which have been identified are cultural issues such as fear of punitive action, legal ramifications, and discrimination at the workplace.

In addition, the Incident management, confidential and system-driven subscale, also shows a negative response of 58.0 % in this study. This is a concern because maintaining confidentiality in incident reporting is very important. A reporting culture that emphasizes learning from mistakes, effective feedback after reporting, a collegial atmosphere of less punishment, and confidential and system-driven incident management can increase nurses' willingness to report (25,26). In this regard, Howell et al. (27) showed that an open environment and reduced fear of punishment responses increased incident reporting.

CONCLUSION

The hospital and all health workers must work together so that patient safety incident reporting becomes a culture. The culture of reporting patient safety incidents at RSUD Ende must be improved. Nurses' communication and attitudes should be monitored more closely because they are closely related to the culture of reporting incidents in hospitals. The entire hospital, both leadership, and staff must jointly discuss issues related to patient safety and incidents and improve attitudes and communication and improve feedback, thereby encouraging incident reporting.

REFERENCES

1. Patmawati TA, Djano NAR. Cultural Analysis of Reporting Patient Safety Incidents to Nurses at the Regional General Hospital (RSUD) Sawerigading Palopo. *J Nursing Muhammadiyah*. 2020;5(2).
2. Suryanto S, Febri DT. Relationship between Patient Safety Culture and Patient Safety Incident Reporting by Nurses in Hospital Inpatient Rooms. University of Northern Sumatra; 2018.
3. Najjar S, Nafouri N, Vanhaecht K, Euwema M. The relationship between patient safety culture and adverse events: a study in Palestinian hospitals. *Saf Heal*. 2015;1(16):1-9.
4. El-Jardali F, Dimassi H, Jamal D, Jaafar M, Hemadeh N. Predictors and outcomes of patient safety culture in hospitals. *BMC Health Serv Res*. 2011;11(45).
5. Wagner C, Smits M, Sorra J, Huang C. Assessing patient safety culture in hospitals across countries. *Int J Qual Heal Care*. 2013;25(3):213-221.
6. Whitaker J, Ibrahim J. Incident reporting feedback experience in a UK secondary care setting, Are staff increasingly reluctant to complete incidence forms? *Publisihing R Coll Surg Engl*. 2016;82-84.
7. Carayon P, Wetterneck TB, Rivera-Rodriguez AJ, Hundt AS, Hoonakker P, Holden R, et al. Human factors systems approach to healthcare quality and patient safety. *Appl Ergon*. 2014;45(1).
8. Yoo MS, Kim KJ. Exploring the Influence of Nurse Work Environment and Patient Safety Culture on Attitudes Toward Incident Reporting. *J Nurs Adm*. 2017;00(0):1-7.
9. Prang IW, Jelsness-Jørgensen L-P. Should I report? A qualitative study of barriers to incident reporting among nurses working in nursing homes. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2014;35(6):441-447.
10. Kirwan M, Matthews A, Scott PA. International Journal of Nursing Studies The impact of the work environment of nurses on patient safety outcomes: A multi-level modeling approach. *Int J Nurs Stud*. 2013;50(2):253-263.
11. Umberfield E, Ghaferi AA, Krein SL, Manojlovich M. Using Incident Reports to Assess Communication Failures and Patient Outcomes. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016:1-8.
12. Amir H. Strategies In Preventing The Transmission Of COVID-19 A Quarantine, Isolation, Lockdown, Tracing, Testing, and Treatment (3t): Literature Review. *Asia-Pasific J Helath Manag*. 2022;17(2):1-6.
13. Mahajan RP. Critical incident reporting and learning. *British J Anaesthesia*. 2010;105(1):69-75.
14. Adrini TM, Harijanto T, Woro UE. Factors Affecting the Low Reporting of Incidents at the Pharmacy Installation of Ngudi Waluyo Wlingi Hospital. *J Kedokt Brawijayak*. 2015;28(2):214-220.
15. Widodo FY, Harijanto T. Analysis of Low Reports of Patient Safety Incidents in Hospitals. *J Kedokt Brawijaya*. 2015;28(2):206-213.
16. Mandriani E, Yetti H, Hardisman H. Analysis of Patient Safety Culture Dimensions by Health Workers at RSUD Dr Rasidin Padang in 2018. *J Health Andalas*. 2019;8(1):131-137.
17. Lederman R, Dreyfus S, Matchan J, Hons BIS, Knott JC, Milton SK. Electronic error-reporting systems: A case study into the impact on nurse reporting of medical errors. *Nurs Outlook*. 2013;61(6):417-426.e5.
18. Burgener AM. Enhancing Communication to Improve Patient Safety and Increase Patient Satisfaction. *Health Care Manag (Frederick)*. 2020;39(3):128-132.
19. Connell KJO, Shaw KN, Ruddy RM, Lichenstein R, Olsen CS, Funai T, et al. Incident Reporting to Improve Patient Safety The Effects of Process Variance on Pediatric Patient Safety in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(4):237-242.
20. Shaw KN, Lillis KA, Ruddy RM, Mahajan PV, Lichenstein R, Olsen CS, et al. Reported medication events in a pediatric emergency research network : sharing to improve patient safety. *Emerg Med J*. 2013;815-819.
21. Rosse F Van, Bruijne M De, Suurmond J. International J Nursing Studies Language barriers and patient safety risks in hospital care. Mixed methods study. *Int J Nurs Stud*. 2016;54:45-53.
22. Vaismoradi M, Jordan S, Kangasniemi M. Patient participation in patient safety and nursing input – a systematic review. *J Clin Nurs*. 2014:1-13.
23. Kusumawati AS, Handiyani H, Rachmi SF. Patient safety culture and nurses' attitude on incident reporting in Indonesia. *Enfermeria Clin*. 2019;29.

NURSES ATTITUDE AND COMMUNICATION

24. Anggraeni D, Ahsan A, Azzuhri M. The Influence of Patient Safety Culture on Attitudes of Reporting Incidents to Nurses in the Inpatient Installation of Tk Hospital. II Dr. Soepraoen. *J Manaj App.* 2016;(66):309-321.
25. Scot S, Henneman E. Underreporting of medical errors. *MEDSURG Nurs.* 2017;26(3).
26. Pham JC, Girard T, Pronovost PJ. What to do with healthcare Incident Reporting Systems. *J Public Health Res.* 2013;2.
27. Howell A, Burns EM, Bouras G, Donaldson LJ, Athanasiou T, Darzi A. Can Patient Safety Incident Reports Be Used to Compare Hospital Safety ? Results from a Quantitative Analysis of the English National Reporting and Learning System Data. *Plos One.* 2015;61:1-15.

Prevalencia de trastornos temporomandibulares y factores asociados en estudiantes de una universidad privada de Lima-Perú

Prevalence of temporomandibular disorders and associated factors in students at a private university in Lima-Peru

Patricia Zevallos-Cabrera^{1a}, Julio Céspedes-Martínez^{2a}, Sergio Bravo-Cucci^{3b}, Claudia María Sánchez-Huamash^{4c}, Miguel Norabuena-Robles^{5d}, Cesar Mauricio-Vílchez^{6e}

RESUMEN

Introducción: Los trastornos temporomandibulares (TTM) son alteraciones musculoesqueléticas y neuromusculares que afectan a la articulación temporomandibular, músculos masticatorios y estructuras contiguas. Se ha reportado alta prevalencia de TTM en estudiantes universitarios, además pueden estar asociados a cervicalgia y alteraciones emocionales. El objetivo es determinar la prevalencia y los factores asociados al TTM en estudiantes universitarios. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal. La población fue de universitarios que han cursado

en el 2021, con edades entre 18 a 35 años. Se usó el Cuestionario del Índice Anamnésico Simplificado de Fonseca, DASS-21, Cuestionario Nórdico, y cuestionario de datos generales. **Resultados:** Se incluyeron al estudio 378 universitarios, el 73,6 % presentó TTM y el 59,8 % presentó dolor cervical en los últimos 7 días. El 55,6 %, 71,4 % y 65,6 % presentó estrés, ansiedad y depresión, respectivamente. Se encontró asociación significativa de TTM con dolor cervical en los últimos 7 días (RPa=1,28, IC 95 % 1,11 a 1,47, p=0,001), con ansiedad (RPa=1,24, IC 95 % 1,02 a 1,52, p=0,033) y con el sexo femenino (RPa=1,18, IC 95 % 1,02 a 1,37, p=0,025). Por el contrario, no se halló asociación entre TTM y las variables de estrés y depresión. **Conclusión:** El 73,6 % de los estudiantes universitarios tenían TTM, además se evidenció que el dolor cervical en los últimos 7 días y la ansiedad

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.11>

ORCID: 0000-0003-2708-7153¹
ORCID: 0000-0002-2934-5913²
ORCID: 0000-0001-6357-0308³
ORCID: 0000-0003-0110-1033⁴
ORCID: 0000-0002-4255-1826⁵
ORCID: 0000-0002-8052-5434⁶

^aLicenciados en Tecnología Médica en el área de Terapia Física y Rehabilitación. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.
^bMagister en Rehabilitación en Salud. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Recibido: 13 De Octubre 2022
Aceptado: 1 De Diciembre 2022

^cMagister en Informática Biomédica en Salud Global con mención en Informática en Salud. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

^dMagister en Docencia e Investigación en Salud. Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

^eMagister en Docencia e Investigación en Estomatología. Universidad Nacional Federico Villareal.

Autor de correspondencia: Patricia Zevallos
Dirección: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Calle Bermuda 154 Cedros De Villa - Chorrillos
E-mail: u201511558@upc.edu.pe
Tel: (+51) 984097967

estuvieron asociadas al TTM. No se encontró relación entre el estrés y la depresión con los TTM.

Palabras clave: Trastornos de la articulación temporomandibular, estudiantes, dolor de cuello, estrés, ansiedad, depresión (Fuente: DeCS).

SUMMARY

Introduction: Temporomandibular disorders (TMDs) are musculoskeletal and neuromuscular alterations that affect the temporomandibular joint, masticatory muscles, and contiguous structures. A high prevalence of TMD has been reported in university students, and it may also be associated with neck pain and emotional disturbances. The objective is to determine the prevalence and factors associated with TMD in university students. **Methods:** An analytical cross-sectional observational study was conducted. The population was university students who have completed in 2021, aged between 18 and 35 years. The Fonseca Simplified Anamnestic Index Questionnaire, DASS-21, Nordic Questionnaire, and general data questionnaire were used. **Results:** 378 university students were included in the study, 73.6 % had TMD and 59.8 % had cervical pain in the last 7 days. 55.6 %, 71.4 %, and 65.6 % presented stress, anxiety, and depression, respectively. A significant association was found between TMD and cervical pain in the last 7 days ($RPa=1.28$, $CI95$ % 1.11 to 1.47, $p=0.001$), with anxiety ($RPa=1.24$, $CI95$ % 1.02 to 1.52, $p=0.033$) and with female sex ($RPa=1.18$, $CI95$ % 1.02 to 1.37, $p=0.025$). On the contrary, no association was found between TTM and the stress and depression variables. **Conclusion:** 73.6 % of university students had TMD, and it was also shown that cervical pain in the last 7 days and anxiety were associated with TMD. No relationship was found between stress and depression with TMD.

Keywords: Temporomandibular joint disorders, students, neck pain, stress, anxiety, depression (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

Desde hace años ha aumentado el interés en los trastornos temporomandibulares (TTM) en diferentes campos de la salud. Aunque se han realizado una gran cantidad de estudios sobre la prevalencia de la enfermedad temporomandibular, aún se requiere recolectar más información epidemiológica para adquirir estadísticas más

completas en el Perú (1-3). Según diversos estudios, los TTM afectan más a mujeres y su prevalencia en estudiantes universitarios va del 65 % al 80,4 %, convirtiéndose en una enfermedad muy frecuente en esta población (4-7). Asimismo, la prevalencia de la edad en estudiantes inicia entre los 5 años a 17 años e incrementa hasta llegar a un pico con mayor frecuencia de TTM es entre los 35 y 45 años (4,6,8).

El TTM abarcan alteraciones musculoesqueléticas y neuromusculares que afectan a la articulación temporomandibular (ATM), músculos masticatorios y estructuras contiguas (8). Entre los signos y síntomas que padecen quienes tenían TTM fueron frecuentes el bruxismo en un 81,4 %, dolor de cabeza, cuello o nuca en un 62 % por el dolor al movimiento de la mandíbula cuando hablan o mastican, desviación mandibular 44,3 %, ruido articular 43,4 %, dolor muscular 27,4 %, y dolor en el ATM 17,7 % (9-11).

Además del dolor crónico relacionado con TTM, se incluyen los desencadenantes psicológicos y sociales (12). Dependiendo de la gravedad de TTM, los síntomas pueden ocasionar cambios que interfieran con la calidad de vida de las personas y, a su vez, tendrán un impacto negativo en su salud emocional y física (incluido la participación académica) (13). La evidencia indica que tres factores psico-sociales aumentan los síntomas o signos de TTM, los cuales son la depresión, la ansiedad y el estrés (14-18).

Por otro lado, la cervicalgia es el “dolor no específico en la zona de la unión cervico-torácica que se ve exacerbada por los movimientos del cuello” (19). Al respecto, Vega-Bazán y col., demostraron que en pacientes jóvenes existe una prevalencia del 64,2 % de dolor cervical y que el 79,1 % tuvo algún grado de TTM. Además, dependiendo de la severidad de TTM, las personas con TTM pueden sufrir de dolor cervical en una probabilidad de 4 a 6 veces más que las que no tenían (20). Asimismo, Ortiz y col., realizaron el análisis de los factores asociados al TTM, y determinaron que el 64,3 % de mujeres presentaron disfunción temporomandibular, el 51,8 % reveló tener de vez en cuando cervicalgia, 10,7 % declaró tener frecuente cervicalgia o tortícolis, el 73,2 % presentó tensión emocional, y el 50 % describió que ocasionalmente se muerden las uñas (21,22). Sin embargo, a pesar de la

fuerte relación de TTM con la cervicalgia, se han establecido escasos protocolos de diagnóstico y un deficiente trabajo interdisciplinario entre los campos de odontología y terapia física para un tratamiento oportuno (20).

Aun cuando existen estudios previos que han podido analizar algunas variables de exposición, no se han encontrado estudios que valoren al dolor cervical y los factores psico-sociales en su conjunto, lo que permitiría aclarar el papel de cada una de ellas sobre el TTM. Esta investigación brindará información de interés a profesionales de salud como fisioterapeutas, odontólogos, médicos y psicólogos para el manejo de la sintomatología asociada al TTM. Por lo tanto, el objetivo fue determinar la prevalencia y los factores asociados al TTM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y lugar de estudio

El diseño del estudio fue observacional analítico de corte transversal. Se realizó entre los meses de mayo a septiembre de 2021 en la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas de Lima, Perú.

Población

La población estuvo conformada por un aproximado de 44 230 estudiantes de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC) ubicada en los cuatro campus. Se incluyeron a los estudiantes que dieron su consentimiento para participar en la investigación, matriculados en el ciclo 2021-01/02 y edades comprendidas entre los 18 a 35 años. Se excluyeron a quienes padecían de fibromialgia o procesos reumáticos sistémicos que cursaban con dolor y estudiantes que reportaron alguna lesión craneocervical (Figura 1).

Muestra y muestreo

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa EPIDAT 4.2 a fin de estimar la

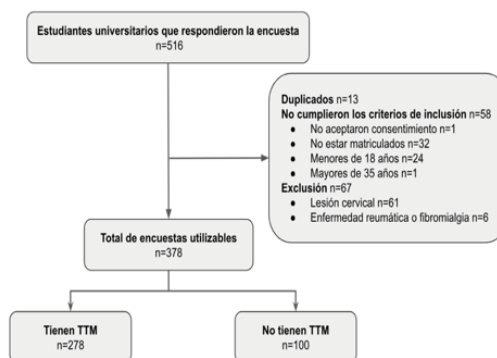


Figura 1. Flujograma de participantes.

prevalencia de los TTM y factores asociados, estos últimos en base a las variables dolor cervical en los últimos 12 meses, dolor cervical en los últimos 7 días, depresión, estrés y ansiedad. Por tanto, se hicieron subanálisis del cálculo de tamaño de muestra para cada variable de exposición y para estimar la frecuencia de TTM. Se eligió el máximo tamaño de muestra obtenido del subanálisis del cálculo de la prevalencia de TTM. Se consideró como tamaño de la población de 44 230 estudiantes universitarios, y como proporción estimada 65 %, de acuerdo con un estudio piloto realizado con 40 estudiantes y según el estudio de Zúñiga y col. (4), un nivel de confianza del 95 % y una precisión absoluta de 5 %, resultando en 347 estudiantes como mínimo. El muestreo fue no probabilístico mixto: por conveniencia y por bola de nieve.

Variables e instrumentos

La variable de resultado fue el TTM. Se usó el Cuestionario del Índice Anamnésico Simplificado de Fonseca, el cual consta de 10 preguntas que se responden con una de las alternativas: SÍ, A VECES y NO. El cuestionario ayuda a clasificar este trastorno en, no tiene TTM, TTM leve, moderado y severo (23). En Perú, este cuestionario fue validado para el diagnóstico de la enfermedad de la articulación temporomandibular en adultos, tiene una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 95 % (24); además, el cuestionario cuenta con el permiso del autor para su uso.

Las variables de exposición fueron el dolor cervical, estrés, ansiedad y depresión. Para valorar los síntomas de depresión, ansiedad y estrés se utilizó el DASS-21 o también llamado Escala de depresión, ansiedad y estrés, el cual cuenta con 21 ítems divididos específicamente y su interpretación se da por la suma de los ítems de cada variable (25). La versión en español fue traducida y validada por Daza y col. (26) en su estudio realizado en población hispana y validada en estudiantes chilenos, asimismo Valencia (27) ha desarrollado y validado una versión peruana, la que con el permiso del autor se aplicó en la investigación. Para estimar la presencia de dolor cervical se utilizó las preguntas relacionadas a si había tenido síntomas musculoesqueléticos del cuello en los últimos 7 días y/o hace 12 meses mediante el Cuestionario Nórdico Estandarizado de Síntomas Musculoesqueléticos. Se encuentra validado por Martínez y Alvarado (28), al presentar valores de concordancia medios y altos, el uso del cuestionario es libre.

Las variables de control fueron sexo, edad, tiempo de uso de dispositivos electrónicos, tratamiento psicológico, tratamiento fisioterapéutico y medicación.

Procedimientos

Se invitó a los estudiantes a participar del estudio mediante redes sociales tales como Facebook, Whatsapp, Workplace, entre otros, así mismo se solicitó el servicio de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud para que remita por correo electrónico institucional la invitación a los estudiantes. Además, se solicitó y obtuvo el permiso de los autores de los instrumentos DASS-21 y del Cuestionario Anamnésico simplificado de Fonseca.

La recolección de datos se realizó por medio de un cuestionario virtual en Google Forms que contuvo 7 secciones: sección 1 comprendió al documento de consentimiento informado y la aceptación de participar en el estudio, la sección 2 implicó a los criterios de selección, la sección 3 incluyó datos generales, la sección 4 al Cuestionario Anamnésico simplificado de Fonseca, la sección 5 a las Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21), la

sección 6 al Cuestionario Nórdico de Síntomas Musculoesqueléticos de cuello y la sección 7 contó con la opción de dejar su correo electrónico para mayor información. Las secciones 1 y 2 verificaron de manera automatizada el cumplimiento de los criterios. Los participantes debieron pasar ambas secciones para completar de la sección 3 a la 7.

La base del formulario consignó de manera automática las respuestas de los participantes, una vez cerrado el cuestionario para evitar nuevas inclusiones se procedió a descargar la base de respuestas en un archivo MS-Excel y efectuar el control de calidad de los datos.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizó el programa STATA 16 (StataCorp®), los datos fueron previamente consignados en una hoja de cálculo en MS-Excel®. El análisis descriptivo se realizó de acuerdo con la naturaleza de las variables, entre ellos las de naturaleza categórica se presentaron mediante frecuencia absoluta y porcentaje; las variables numéricas mediante mediana y rango intercuartílico. El análisis bivariado entre la variable de resultado TTM (en su forma dicotómica) con las exposiciones y potenciales confusores cualitativos se realizó mediante la prueba Chi², y en caso de ser numéricos, con la prueba U de Mann-Whitney. El análisis multivariado comprobó la fuerza de asociación mediante el cálculo de la razón de prevalencia en sus formas cruda y ajustada, mediante la utilización de un modelo lineal generalizado de Poisson con variables robustas, los potenciales confusores fueron de tipo estadístico. Se consideró un nivel de significancia de 0,05.

Aspectos éticos

El presente estudio de investigación fue aprobado por el Sub-Comité de Ética en Investigación Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Los estudiantes universitarios recibieron la encuesta por correo a través del área de Apoyo a la investigación y por redes sociales. Además,

fueron debidamente notificados mediante un documento de "Consentimiento informado", luego se solicitó el nombre del estudiante como firma de aprobación para participar en el estudio de carácter voluntario. Asimismo, se brindó detalle de los correos y números telefónicos de los representantes del estudio. Finalmente, se aseguró la confidencialidad de la información de los estudiantes trabajando con una base de datos codificada.

RESULTADOS

Respondieron las encuestas un total de 516 estudiantes universitarios, se eliminaron trece encuestas por estar duplicadas, 58 por no cumplir criterios de inclusión y 67 por presentar criterios de exclusión. Por lo que, ingresaron a

la investigación 378 estudiantes, de los cuales 278 tenían TTM.

Características sociodemográficas de la muestra evaluada

Con respecto a los 378 estudiantes universitarios evaluados, se encontró que el sexo predominante fue el femenino con 66,7 %, y que el grupo etario más encuestado fue de 20 a 24 años. El 55,6 % permaneció entre 6 a 10 horas diarias usando dispositivos electrónicos, mientras que el 34,1 % se mantuvo entre 11 a 15 horas. En relación con las características de salud, 31,8 % recibió tratamiento psicológico por depresión, ansiedad, estrés, 6,4 % recibió servicios de fisioterapia por lesión cervical y 51,6 % se medicó alguna vez por dolor de cabeza, cuello o mandíbula (Cuadro 1).

Cuadro 1

Características generales de los estudiantes universitarios

Características	n = 378		
	n	%	
Sexo	Masculino	126	33,3
	Femenino	252	66,7
Edad, años*		22	20 a 24
Facultad universitaria	Administ, Hotelería y Turismo	2	0,5
	Arquitectura	21	5,6
	Ciencias de la Salud	138	36,5
	Ciencias Humanas	7	1,9
	Comunicaciones	12	3,2
	Derecho	8	2,1
	Diseño	5	1,3
	Economía	5	1,3
	Educación	2	0,5
	Ingeniería	112	29,6
	Negocios	37	9,8
	Psicología	29	7,7
Ciclo universitario*		8	6 a 10
Tiempo usando dispositivos electrónicos, horas por día	1 a 5 horas	39	10,3
	6 a 10 horas	210	55,6
	11 a 15 horas	129	34,1
Tratamiento psicológico (depresión, ansiedad, estrés)	No	258	68,3
	Sí	120	31,8
Tratamiento fisioterapéutico (por lesión cervical)	No	354	93,7
	Sí	24	6,4
Medicación (por dolor de cabeza, cuello, mandíbula)	No	183	48,4
	Sí	195	51,6

*Mediana y rango intercuartílico

PREVALENCIA DE TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES Y FACTORES ASOCIADOS

Características de salud de la muestra evaluada

El 73,6 % presentó TTM, el 62,7 % presentó dolor en los últimos 12 meses y el 59,8 % dolor

cervical en los últimos 7 días. El 55,6 %, 71,4 % y 65,6 % presentó estrés, ansiedad y depresión, respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2

Trastorno temporomandibular, dolor cervical y características socioemocionales de estudiantes universitarios

Características	n	n = 378	
			%
Gravedad de TTM[^]	No presenta	100	26,5
	TTM leve	151	40,0
	TTM moderado	89	23,5
	TTM grave	38	10,1
Dolor cervical últimos 12 meses^{^^}	No	141	37,3
	Sí	237	62,7
Dolor cervical últimos 7 días^{^^}	No	152	40,2
	Sí	226	59,8
Intensidad del dolor cervical^{*^^}		2	1 a 3
Estrés[∞]	Normal	168	44,4
	Leve	40	10,6
	Moderada	75	19,8
	Severa	65	17,2
	Muy severa	30	7,9
Ansiedad[∞]	Normal	108	28,6
	Leve	33	8,7
	Moderada	85	22,5
	Severa	54	14,3
	Muy severa	98	25,9
Depresión[∞]	Normal	130	34,4
	Leve	52	13,8
	Moderada	90	23,8
	Severa	48	12,7
	Muy severa	58	15,3
Malestar emocional (Suma Total)^{*∞}		22	12 a 32

TTM = Trastorno temporomandibular

*Mediana y rango intercuartílico

[^]Medida por el Índice Anamnésico Simplificado de Fonseca

^{^^}Medida por Cuestionario Nórdico Estandarizado de Síntomas Musculoesqueléticos

[∞] Medida por el DASS-21

Análisis bivariado para la presencia de Trastornos Temporomandibulares (TTM) en estudiantes universitarios

Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de TTM que los hombres (79,0 % versus 62,7 %, p=0,001). Asimismo, existió mayor

presencia de TTM a mayor tiempo de uso de dispositivos electrónicos (p=0,006). Los que han sido medicados por dolor de cabeza, cuello o mandíbula tuvieron mayor TTM que quienes no fueron medicados (85,6 % versus 60,7 %, p=<0,001). Por un lado, los que presentaron dolor cervical en los últimos 12 meses (84,8 %

versus 54,6 %, $p < 0,001$) y los que tuvieron dolor cervical en los últimos 7 días (81,9 % versus 61,2 %, $p < 0,001$) tuvieron mayor TTM que quienes no tenían dolor cervical. Por otro lado, los estudiantes que tenían estrés (80,0 % versus 65,5 %, $p = 0,001$), ansiedad (79,6 % versus 58,3 %, $p < 0,001$) y depresión (77,4 % versus 66,2 %, $p = 0,018$) tenían mayor TTM que los que no

sufren estos estados psicológicos. Además, los que tenían TTM presentaron mayor mediana de malestar emocional (24 versus 17, $p < 0,001$). Sin embargo, la edad, el tratamiento fisioterapéutico por lesión cervical y el tratamiento psicológico por depresión, ansiedad y estrés no se encontraron asociados a los TTM (Cuadro 3).

Cuadro 3

Análisis bivariado para la presencia de Trastornos Temporomandibulares en estudiantes universitarios

Características		Trastornos temporomandibulares [^]				p
		No (n = 100)		Sí (n = 278)		
		n	%	n	%	
Sexo*	Masculino	47	37,3	79	62,7	0,001
	Femenino	53	21,0	199	79,0	
Edad, años**		22	19 a 23	22	20 a 24	0,068
Tiempo usando dispositivos electrónicos, horas por día *	1 a 5 horas	17	43,6	22	56,4	0,006
	6 a 10 horas	59	28,1	151	71,9	
	11 a 15 horas	24	18,6	105	81,4	
Tratamiento psicológico (depresión, ansiedad, estrés)*	No	76	29,5	182	70,5	0,052
	Sí	24	20,0	96	80,0	
Tratamiento fisioterapéutico (por lesión cervical)*	No	96	27,1	258	72,9	0,261
	Sí	4	16,7	20	83,3	
Medicación (por dolor de cabeza, cuello, mandíbula)*	No	72	39,3	111	60,7	<0,001
	Sí	28	14,4	167	85,6	
Dolor cervical últimos 12 meses*^^	No	64	45,4	77	54,6	<0,001
	Sí	36	15,2	201	84,8	
Dolor cervical últimos 7 días*^^	No	59	38,8	93	61,2	<0,001
	Sí	41	18,1	185	81,9	
Estrés*∞	No	58	34,5	110	65,5	0,001
	Sí	42	20,0	168	80,0	
Ansiedad*∞	No	45	41,7	63	58,3	<0,001
	Sí	55	20,4	215	79,6	
Depresión*∞	No	44	33,9	86	66,2	0,018
	Sí	56	22,6	192	77,4	
Malestar emocional**∞ (Suma Total)		17	6 a 26	24	14 a 34	<0,001

TTM = Trastorno temporomandibular

*Prueba Chi cuadrado

**U de Mann-Whitney

[^]Medida por el Índice Anamnéstico Simplificado de Fonseca^{^^}Medida por Cuestionario Nórdico Estandarizado de Síntomas Musculoesqueléticos[∞]Medida por el DASS-21

Análisis de regresión de Poisson crudo y ajustado para la presencia de Trastornos Temporomandibulares (TTM) en estudiantes universitarios

Se analizaron las razones de prevalencia crudas y ajustadas con regresión de Poisson con varianzas robustas. Por un lado, en el modelo crudo, se encontró que las variables sexo, tiempo usando dispositivos electrónicos, dolor cervical en los últimos 7 días, estrés, ansiedad y depresión estuvieron asociados con los TTM. Las mujeres tenían 26 % mayor probabilidad de tener TTM en comparación de los varones. Quienes utilizan dispositivos electrónicos durante 11 a 15 horas tenían 44 % más probabilidad de presentar TTM a comparación de los que pasan de 1 a 5 horas. En relación con las variables independientes, los que sufrieron dolor cervical en los últimos 7 días

presentaron 34 % más probabilidad de presentar TTM. Los estudiantes que tenían estrés, ansiedad y depresión presentaron 22 %, 37 % y 17 % mayor posibilidad de tener TTM, respectivamente.

Por otro lado, en el modelo ajustado, el sexo indicó asociación con el TTM presentando que el sexo femenino tenía 18 % mayor probabilidad de tener TTM que los varones (RPa=1,18, IC 95 % 1,02 a 1,37, p=0,025). Además, las variables independientes de dolor cervical en los últimos 7 días y ansiedad mantuvieron asociación significativa con los TTM. Por lo tanto, quienes presentaban dolor tenían 28 % mayor probabilidad de tener TTM que los que no tenían dolor (RPa=1,28, IC 95 % 1,11 a 1,47, p=0,001) y los que manifestaron ansiedad tenían 24 % mayor probabilidad de tener TTM que los que no indicaron ansiedad (RPa=1,24, IC 95 % 1,02 a 1,52, p=0,033) (Cuadro 4).

Cuadro 4

Análisis de regresión de Poisson crudo y ajustado para la presencia de Trastornos Temporomandibulares en estudiantes universitarios

Características	Trastornos temporomandibulares					
	RP crudo	Modelo Crudo IC 95 %	p	Modelo Ajustado* RP ajustado	IC 95 %	p
Sexo	1,26	referencia 1,08 a 1,46	0,002	1,18	referencia 1,02 a 1,37	0,025
Tiempo usando dispositivos electrónicos, horas por día	1,27	referencia 0,95 a 1,70	0,100	1,21	referencia 0,92 a 1,61	0,174
Dolor cervical últimos 7 días^{^^}	1,44	referencia 1,08 a 1,93	0,013	1,32	referencia 1,00 a 1,75	0,051
Estrés[∞]	1,34	referencia 1,16 a 1,54	<0,001	1,28	referencia 1,11 a 1,47	0,001
Ansiedad[∞]	1,22	referencia 1,07 a 1,39	0,002	1,01	referencia 0,86 a 1,19	0,880
Depresión[∞]	1,37	referencia 1,15 a 1,62	<0,001	1,24	referencia 1,02 a 1,52	0,033
	1,17	referencia 1,02 a 1,35	0,028	1,01	referencia 0,87 a 1,17	0,904

RPa = Razón de Prevalencia ajustada

Modelo crudo y ajustado con regresión de Poisson con varianzas robustas

* Modelo ajustado considerando como regresores (confusores estadísticos) a las variables de la tabla (sexo, horas de uso al día de dispositivos electrónicos, dolor cervical en los últimos 7 días, estrés, ansiedad y depresión).

^{^^}Medida por Cuestionario Nórdico Estandarizado de Síntomas Musculoesqueléticos

[∞]Medida por el DASS-21

DISCUSIÓN

Prevalencia de TTM en estudiantes universitarios

La prevalencia de TTM en nuestro estudio fue 73,6 % y se realizó utilizando el cuestionario Índice Anamnéstico Simplificado de Fonseca. Estos resultados tuvieron mayor concordancia con otras investigaciones en población estudiantil universitaria, donde encontraron que el 69,9 % y 80,4 % de alumnos presentaban TTM (7,5).

Trastornos temporomandibulares y dolor cervical

Los que tenían dolor cervical en los últimos 7 días presentaron mayor frecuencia de TTM que los que no tenían dolor (RPa=1,28, IC 95 %, 1,11 a 1,47, p=0,001). Este hallazgo es congruente con el estudio de Silveira y col. (29) quienes mostraron que la disfunción mandibular se relaciona con la discapacidad cervical al indicar un alto coeficiente de correlación ($r=0,915$; $p<0,001$) y un coeficiente de variación de 0,82, lo que indica que el 82 % de la varianza de la disfunción mandibular está explicada por la discapacidad cervical. Esta relación podría explicarse por la inflamación o el dolor por pinzamiento de las estructuras que se encuentran en la inserción discal de la articulación mandibular, lo que origina un dolor referido en la musculatura blanda adyacente; o también por un movimiento patológico del disco que impulsa la hipersensibilidad muscular del mismo lado de la lesión en la región orofacial (30,31). Igualmente, Manrique y Quispe (32) encontraron asociación entre el TTM y la cervicalgia en los últimos 3 meses. Los participantes que tenían TTM de moderado a grave tenían mayor probabilidad de tener cervicalgia que los que no tenían TTM. El estudio de Bevilaqua-Grossi y col., indicó que la elevada progresión de la gravedad de TTM se acompaña con la disfunción cervical severa en un 43 % de la población estudiada. Sin embargo, la sintomatología cervical grave no tuvo un aumento directo de signos y síntomas de TTM (33). Por ello, ambas investigaciones hallaron asociación entre el dolor cervical y el TTM, pero se discrepan en que la cervicalgia sea un factor causante de TTM (32,33).

Trastornos temporomandibulares y estrés

Nuestros hallazgos indican que la variable estrés no se encuentra asociada con los TTM (RPa=1,01, IC 95 % 0,86 a 1,19, p=0,880). Este resultado tiene relación con una revisión sistemática donde de 12 artículos seleccionados, en 7 se encontró asociación entre el diagnóstico/signos y síntomas de TTM y el estrés, mientras que, en 5 artículos no se encontró asociación. Sin embargo, la evidencia de la revisión sistemática fue baja debido a que, de los 12 artículos seleccionados, 7 artículos no usaron una escala de estrés validada, 2 artículos no usaron escalas validadas para TTM, ningún estudio se ajustó a los factores de confusión seleccionados y se sospechó de sesgo de publicación en los estudios observacionales de acuerdo con el enfoque GRADE (34). Por otro lado, se describe en estudiantes de estomatología de tres universidades peruanas una mayor prevalencia de TTM en alumnos que percibieron un entorno académico bastante estresante (35). De manera similar, hubo una correlación positiva de depresión, ansiedad y estrés en pacientes de un hospital público de la India diagnosticados con TTM (36).

Cabe mencionar que, dentro del contexto de la pandemia de COVID-19 muchas personas mostraron respuestas relacionadas a factores psicológicos entre ellos el estrés, ansiedad, preocupación, evitación y afrontamiento (37-39). Por lo que, Taylor y col. (39) desarrollaron y validaron el instrumento COVID Stress Scale (CSS). A partir de ello, se realizó un estudio italiano donde se informa que un factor estresante global como la pandemia puede influir en las personas con TTM en relación con su salud general, comportamientos orales, características psicosociales, discapacidad e intensidad de dolor (40).

Trastornos temporomandibulares y depresión

La variable depresión no se encontró relacionada con los TTM (RPa=1,01, IC 95 % 0,87 a 1,17, p=0,904). Este resultado coincide con los obtenidos en una universidad pública de Colombia en el periodo de 2016-2017, donde se examinó a 94 pacientes con el Índice de Criterios

Diagnósticos para la Investigación de Trastornos Temporomandibulares (CDI/TTM) (41). Asimismo, en adolescentes diagnosticados con depresión que asistían al servicio de Psicología del Hospital Regional Hermilio Valdizán de Huánuco en el año 2015, se demostró que no había relación entre ambas variables (42). Por el contrario, en estudios desarrollados durante la pandemia por la COVID-19 se encontró relación entre ambas variables. Igualmente, en estudiantes de odontología turcos con una edad media de $21,3 \pm 1,89$ años, realizado entre mayo y julio de 2020, se halló evidencia de la asociación entre TTM con la calidad de sueño, la depresión, la ansiedad y el estrés durante la pandemia (22). Asimismo, en un estudio realizado en Italia entre las personas que padecían de TTM, se encontró asociación entre la intensidad del dolor temporomandibular y facial con la presencia de mayores niveles de depresión y estrés (43). Aún más, en un estudio en China se halló que los pacientes con TTM tuvieron mayores niveles de ansiedad, depresión y angustia psicológica que pacientes con ortodoncia y población en general (44).

Trastornos temporomandibulares y ansiedad

Nuestros resultados indican que existe asociación entre la ansiedad y TTM ($RP_a=1,24$, IC 95 % 1,02 a 1,52, $p=0,033$). Este hallazgo es contradictorio con los estudios transversales realizados por Aguilar (45) en estudiantes peruanos y Martínez y col. (46) en estudiantes colombianos, donde la variable ansiedad o trastornos de ansiedad no tuvieron asociación con TTM ($p=0,234$ y $p=0,060$). Pero coincidiendo con nuestros resultados esta un estudio europeo realizado desde julio de 2019 hasta febrero de 2020, el cual encontró asociación en los pacientes con TTM crónico presentando puntajes significativamente mayores de depresión y ansiedad en el seguimiento realizado al inicio de la pandemia (40). Asimismo, en un estudio longitudinal en estudiantes que participaron en un curso preuniversitario competitivo de 4 meses en una localidad de Brasil, se verificó que existía una alta asociación entre la ansiedad y el TTM (47). Una posible explicación para estas discrepancias podría ser las diferentes escalas utilizadas, la diferencia de edad, el tipo de estudio realizado, factores culturales, sociales

y económicos. Por ello, en estudios sistemáticos un grupo de investigaciones tienen coincidencias a favor o en contra de la hipótesis planteada (48).

Limitaciones

Las limitaciones del estudio recaen, por una parte, en la falta de evaluación clínica para valorar el dolor cervical en población estudiantil, motivo por el cual se utilizó un cuestionario validado y reconocido a nivel nacional e internacional que fue el Cuestionario Nórdico de Síntomas Musculoesqueléticos (sección de cuello). Asimismo, otra limitación reside al valorar el TTM, ya que el cuestionario del Índice Anamnésico modificado de Fonseca no aplica un examen clínico y no es considerado como *gold standard* para la valoración de TTM; sin embargo, este instrumento acelera el proceso de recolección epidemiológica en un tiempo reducido y a menor costo; además, muestra adecuados niveles de validez y confiabilidad (24).

CONCLUSIONES

El 73,6 % de los estudiantes universitarios tenían TTM, además se evidenció que el dolor cervical en los últimos 7 días y la ansiedad estuvieron asociadas al TTM. No se encontró relación entre el estrés y la depresión con los TTM.

Agradecimientos

A Dickson M. Fonseca y Pablo D. Valencia quienes nos facilitaron su permiso por escrito para el uso del Cuestionario del Índice Anamnésico Simplificado de Fonseca y el DASS-21, respectivamente. Financiamiento de la Dirección de Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Los autores declararon que no hay conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Medina A. Prevalencia de trastornos temporomandibulares y su relación con la pérdida de soporte oclusal posterior en adultos, 2010 [Tesis de bachiller]. Lima: Universidad Nacional Mayor de

- San Marcos; 2010. 113 p. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/2199/Medina_sa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. García K. Prevalencia de disfunción temporomandibular según el índice de Maglione en pacientes que asisten a consulta dental en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón, distrito de Nuevo Chimbote, provincia del Santa, departamento de Ancash, Julio a Setiembre de 2017 [Tesis de Bachiller]. Chimbote: Universidad Católica los Ángeles de Chimbote; 2019. 64 p. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/mdnz0>
 3. Zavaleta B. Trastornos temporomandibulares en mujeres posmenopáusicas y su relación con el dolor y la terapia de reemplazo hormonal del Hospital Essalud III distrito de Chimbote, provincia del Santa, departamento de Ancash 2018 [Tesis de Bachiller]. Chimbote: Universidad Católica los Ángeles de Chimbote; 2019. 78 p. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.uladech.edu.pe/handle/20.500.13032/19230>
 4. Zuñiga I, Romero A, Pérez L, Godoy C, Herrera J. Prevalencia y distribución de trastornos temporomandibulares en estudiantes de odontología de UADY. *Rev Odontol Latinoam*. 2019;11(1):9-13.
 5. Benevelli L, Ibor L, Riera A. Prevalencia de trastornos temporomandibulares en estudiantes universitarios y su relación con el estrés y la ansiedad, 2017. [Tesis de Bachiller]. Reus: Universitat Rovira i Virgili; 2017. 32 p. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://repositori.urv.cat/fourrepopublic/search/item/TFG%3A1800>
 6. Enríquez Y. Prevalencia de trastornos temporomandibulares en estudiantes de música de la Universidad de las Américas, 2019 [Tesis de Bachiller]. Quito: Universidad de las Américas; 2019:68. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/jspui/bitstream/33000/10669/1/UDLA-EC-TOD-2019-07.pdf>
 7. Vásquez J. Trastornos temporomandibulares y calidad de sueño en estudiantes de odontología. 2019 [Tesis de Bachiller]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019. 141 p. [Citado el 15 de febrero de 2021]. Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/10172/Vasquez_aj.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 8. León IG, Lima KF, González G, Núñez MO. Algunas consideraciones sobre los trastornos temporomandibulares. *Rev Cub Estomatol*. 2005;42(3):28-35.
 9. Araya VC, Oliva BP, Ananías N, de los Santos P, Mendoza ME. Trastornos Ansiosos y Desórdenes Temporomandibulares en funcionarios de un Centro de Salud Familiar en la Comuna de Concepción, Chile. *Int J Odontostomat*. 2011;5(3):235-239.
 10. Hormiga C, Bonet M, Martínez C, Alodia C, Jaimes A. Prevalencia de Síntomas y Signos de Trastornos Temporomandibulares en una Población Universitaria del Área Metropolitana de Bucaramanga, Santander. *Umbral Científico*. 2009;(14):80-91.
 11. Suarez AF, Gamarra MA, Sánchez OL, Morales IF. Prevalencia de los trastornos temporomandibulares y factores asociados más comunes presentados en las clínicas de la Universidad Santo Tomás en el segundo período del año 2016. *Rev Estomatol*. 2017;25(1):10-15.
 12. Gontijo A, Bueno P, Silva P, Alves dos S, Aparecida O. Temporomandibular Dysfunction, Stress and common mental disorder in university students. *Acta Ortop Bras*. 2016;24(6):330-333.
 13. Cerchiaro EAN, Caetano D, Faccenda O. Prevalência de transtornos mentais menores em estudantes universitários. *Estud Psicol*. 2005;10(3):413-420.
 14. Araneda P, Oyarzo JF, González M, Figueroa C. Intervención psicológica en trastornos temporomandibulares: Revisión narrativa. *J Oral Res*. 2013;2(2):86-90.
 15. Jie L, Mu-qing L, Kai-Yuan F. Disturbed sleep, anxiety and stress are possible risk indicators for temporomandibular disorders with myofascial pain. *J Peking University (Health Sciences)*. 2016;48(4):692-696.
 16. Quispe R. Relación entre niveles de ansiedad y trastornos temporomandibulares en estudiantes de la Escuela Académico Profesional de Odontología de la Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Tacna 2013. *Rev Odont Basadrina*. 2019;2(2):4-9.
 17. Rojas-Martínez C, Lozano-Castro F. Diagnóstico clínico y aspecto psicosocial de trastornos temporomandibulares según el índice CDI/TTM en estudiantes de odontología. *Rev Estomatol Herediana*. 2014;24(4):229-238.
 18. Vásquez M, Bravo W, Villavicencio E. Factores asociados a los trastornos temporomandibulares en adultos de Cuenca, Ecuador. *Rev Estomatol Heredia*. 2017;27(1):5-12.
 19. Villacorta F, Angela M. Estabilización Cervical: Enfoque En Terapia Manual Ortopédica [Tesis de bachiller]. Lima: Universidad Inca Garcilaso De La Vega; 2017:81. [Citado el 23 de febrero de 2021].
 20. Vega-Bazán L, Becerra-Bravo G, Mayta-Tristán P. Maloclusión, trastorno temporomandibular y su asociación a la cervicalgia. *Fisioterapia*. 2015;37(6):279-285.
 21. Ortiz F, Martínez C, Ríos M, Alvarado M, Pérez G. Factores asociados a la disfunción temporomandibular

- en pacientes de la Facultad de Odontología, Universidad Veracruzana. *Odont Act.* 2012;9(111):16-22.
22. Gaş S, Ekşi H, Cesur K. The association between sleep quality, depression, anxiety and stress levels, and temporomandibular joint disorders among Turkish dental students during the COVID-19 pandemic. *Cranio.* 2021;5:1-6.
 23. Fonseca DM, Bonfante G, Valle AL, Freitas SFT, Freitas FS. Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular. *Rev Gauch Odont.* 1994;42(1):23-28.
 24. Lázaro J, Alvarado S. Validación del Índice Anamnésico Simplificado de Fonseca para el Diagnóstico de Trastornos Temporomandibulares. *Odont Clín-Científ.* 2009;8(2):163-168.
 25. Román F, Vinet E, Alarcón A. Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21): Adaptación y propiedades psicométricas en estudiantes secundarios de Temuco. *Rev Argent Clín Psicol.* 2014;XXIII(2):179-190.
 26. Daza P, Novy D, Stanley M, Averill P. The Depression Anxiety Stress Scale-21: Spanish Translation and Validation with a Hispanic Sample. *J Psychopathol Behav Assessment.* 2002;24(3):195-205.
 27. Valencia P. Las escalas de depresión, ansiedad y estrés (DASS-21): ¿Miden algo más que un factor general?. *Avances Psicol.* 2019;27(2):177-189.
 28. Martínez MM, Alvarado R. Validación del Cuestionario Nórdico Estandarizado de Síntomas Musculoesqueléticos para la población trabajadora chilena, adicionando una escala de dolor. *Rev Sal Públ.* 2017;21(2):43.
 29. Silveira A, Gadotti I, Armijo-Olivo S, Biasotto-Gonzalez, Magge D. Jaw dysfunction is associated with neck disability and muscle tenderness in subjects with and without chronic temporomandibular disorders. *Biomed Res Int.* 2015;(3):7.
 30. Wright E. Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorder. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(9):1307-1315.
 31. Inoue E, Maekawa K, Minakuchi H, Nagamatsu-Sakaguchi C, Ono T, Matsuka Y, Clark G, et al. The relationship between temporomandibular joint pathosis and muscle tenderness in the orofacial and neck/shoulder region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(1):86-90.
 32. Manrique D, Quispe K. Cervicalgia, discapacidad cervical y factores asociados en estudiantes y músicos del Conservatorio Nacional de Música [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2021:41. [Citado el 11 de noviembre de 2021].
 33. Bevilaqua-Grossi D, Chaves TC, de Oliveira AS. Cervical spine signs and symptoms: Perpetuating rather than predisposing factors for temporomandibular disorders in women. *J Appl Oral Sci.* 2007;15(4):259-264.
 34. De Barreto R, de Castro R, Rodrigues D, Moreno-Drada J, Sohn W, de Castro C, et al. Association between stress at work and temporomandibular disorder: A systematic review. *Biomed Res Int.* 2021;2021:2055513.
 35. Brophy K. Prevalencia de trastornos de la articulación temporomandibular y estrés académico en estudiantes de estomatología de tres universidades de Trujillo, 2019 [Tesis de Licenciatura]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2019:57. [Citado el 11 de Noviembre de 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/d1nke>
 36. Sruthi S, Jimsha VK, Srinivasan SV, Daniel JM. Prevalence of depression, anxiety stress in chronic temporomandibular joint disorders patients. *J Depress Anxiety.* 2018;7:322.
 37. Taylor S. The psychology of pandemics: Preparing for the next global outbreak of infectious disease. Newcastle upon Tyne: Cambridge Scholars Publishing; 2019:179. [Citado el 12 de julio de 2021]. Disponible en: <https://cambridgescholars.com/product/978-1-5275-3959-4>
 38. Taylor S, Asmundson G. Life in a post-pandemic world: What to expect of anxiety-related conditions and their treatment. *J Anxiety Disord.* 2020;72:102231.
 39. Taylor S, Landry C, Paluszek M, Fergus T, McKay D, Asmundson G. Development and initial validation of the COVID Stress Scales. *J Anxiety Disord.* 2020;72:102232.
 40. Asquini G, Bianchi A, Borromeo G, Locatelli M, Falla D. The impact of COVID-19 related distress on general health, oral behaviour, psychosocial features, disability and pain intensity in a cohort of Italian patients with temporomandibular disorders. *PLoS One.* 2021;16(2):e0245999.
 41. León-Correa J, García-Clavijo C, Patricia-Martínez G, Romero-Ospina M. Factores de salud relacionados con la depresión que influyen en la productividad. *Suma de Negocios.* 2020;11(25):171-179.
 42. Espinoza C. Relación entre depresión y trastornos temporomandibulares en pacientes adolescentes, Huánuco 2015 [Tesis de Licenciatura] Huánuco: Universidad de Huánuco; 2016:95. [Citado el 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UDHR_0909a30bfe78387302f90bbf50bcc28
 43. Saccomanno S, Bernabei M, Scoppa F, Pirino A, Mastrapasqua R, Visco M. Coronavirus Lockdown as a major stressor: Does it affect TMD symptoms?. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):8907.
 44. Wu Y, Xiong X, Fang X, Sun W, Yi Y, Liu J, et al. Psychological status of TMD patients, orthodontic

- patients and general population during the COVID-19 pandemic. *Psychol Health Med.* 2021;26(1):62-74.
45. Aguilar A. La ansiedad y el trastorno temporomandibular en estudiantes de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 2020 [Tesis de Licenciatura]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2021:85. [Citado el 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://n9.cl/wa8yzz>
 46. Martínez L, Mendivelso C, Bustamante P, Sánchez C, Sarrazola A. Prevalencia del síndrome de dolor y disfunción temporomandibular y factores de riesgo en estudiantes de odontología. *Rev Estomatol.* 2015;23(1):21-25.
 47. De Lucena I, Rodrigues L, Teixeira M, Pozza D, Guimaraes A. Prospective study of a group of pre-university students evaluating anxiety and depression relationships with temporomandibular disorders. *J Clin Exp Dent.* 2012;4(2):e102-e106.
 48. Abad A, Barona A. Trastornos temporomandibulares inducidos por estrés en tiempo de COVID-19. Revisión Sistemática [Tesis de Licenciatura]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2021:22. [Citado el 11 de noviembre de 2021] Disponible en: <https://n9.cl/zf5xz>

Features of Metabolic Associated Fatty Liver Disease in the Central Asian Population in Low and High Altitudes

Características de la Enfermedad del Hígado Graso Asociada a Disfunción Metabólica en la Población de Asia Central en Altitudes Bajas y Altas

Nurgul Toktogulova¹, Matthias Breidert², Roza Sultanalieva³, Rustam Tuhvatshin⁴, Altynai Kazieva⁵

SUMMARY

Currently, there is insufficient knowledge about the course of metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) in Asian populations living at different altitudes. Our article presents the results of the study of MAFLD in individuals with different body weights in conditions of high-mountain hypoxia. The study assessed the course of MAFLD in lean and obese patients living in the conditions of low and high mountains of Kyrgyzstan. An open comparative study of Asian patients with MAFLD with and without type 2 diabetes mellitus (DM2) living in low and high mountains was performed. In each category of patients, the lean ($BMI \leq 23$) and obese ($BMI > 23$) groups were considered. The anthropometric parameters and biochemical parameters of blood were determined. The liver fibrosis index was calculated using the

FIB Score. It was found that residents of the high mountains with MAFLD had a lower BMI compared to the lowlanders. Low blood glucose and HbA1c levels are observed in patients with high BMI living in high-altitude areas compared with lowlanders, especially in combination with DM2. In the group of obese patients with MAFLD living in highlands, low total cholesterol, low-density lipoproteins, and glomerular filtration rate are observed. A high risk of fibrosis was noted in the group of lean patients in both regions. Our results indicate that the study of the effect of chronic high-altitude hypoxia on the course of MAFLD requires prospective population-based studies.

Keywords: High-altitude, low-altitude, metabolic associated fatty liver disease.

RESUMEN

En la actualidad, no existe un conocimiento suficiente sobre el curso de la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (MAFLD) en poblaciones asiáticas que viven a diferentes altitudes. Nuestro artículo presenta los resultados del estudio de

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.12>

ORCID: 0000-0002-8976-1636¹
ORCID: 0000-0001-5822-5964²
ORCID: 0000-0002-4567-4215³
ORCID ID: 0000-0002-9329-8568⁴
ORCID:

¹Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (KSMA), Kyrgyzstan;

²Department of Gastroenterology, Kantonsspital Olten, Switzerland;

³Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Advanced Training named after S. B. Daniyarov, Kyrgyzstan;

⁴Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (KSMA), Kyrgyzstan;

⁵Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (KSMA), Kyrgyzstan;

Corresponding Author: Nurgul Toktogulova. Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev (KSMA), Kyrgyzstan
E.mail: nurg.toktogulova@gmail.com

Recibido: 1 de noviembre 2022
Aceptado: 7 de noviembre 2022

MAFLD en individuos con diferentes pesos corporales en condiciones de hipoxia de alta montaña. El estudio evaluó el curso de MAFLD en pacientes delgados y obesos que viven en las condiciones de las montañas bajas y altas de Kirguistán. Se realizó un estudio comparativo abierto de pacientes asiáticos con MAFLD con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que viven montañas bajas y altas. En cada categoría de pacientes, se consideraron los grupos magro ($IMC \leq 23$) y obeso ($IMC > 23$). Se determinaron los parámetros antropométricos y bioquímicos de la sangre. El índice de fibrosis hepática se calculó usando la puntuación FIB. Se encontró que los residentes en las montañas altas con MAFLD tenían un IMC más bajo en comparación con los habitantes de las tierras bajas. Se observan niveles bajos de glucosa en sangre y HbA1c en pacientes con IMC alto que viven en áreas de gran altitud en comparación con los habitantes de tierras bajas, especialmente en combinación con DM2. En el grupo de pacientes obesos con MAFLD que viven en tierras altas, se observan colesterol total bajo, lipoproteínas de baja densidad y tasa de filtración glomerular. Se observó un alto riesgo de fibrosis en el grupo de pacientes delgados en ambas regiones. Nuestros resultados indican que el estudio del efecto de la hipoxia crónica a gran altitud en el curso de MAFLD requiere estudios prospectivos basados en la población.

Palabras clave: *Baja altitud, alta altitud, enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica.*

INTRODUCTION

In July 2020, a group of international experts proposed a new diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, or metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) for short, independent of other liver diseases, but able to include new conceptual criteria to avoid excluding certain subpopulations as a factor in alcohol consumption and infection with hepatitis viruses (1). The MAFLD definition identifies better the fatty liver group and is more practical for identifying patients with fatty liver disease at high risk of disease progression (2,3). The lack of knowledge about the features of the course of MAFLD in the Kyrgyz population, and the relevance of studying diseases in the mountains (4), prompted us to study MAFLD in people with different body weights living in the lowlands and highlands of Kyrgyzstan.

The study assessed the features of the course of or metabolically associated fatty liver disease in lean and obese patients living in the conditions of low mountains and high mountains of Kyrgyzstan.

MATERIALS AND METHODS

Place and time of the study

An open comparative study of patients with MAFLD (n = 338) living in low mountains (Bishkek, height above sea level - 750-800 m, n=137, with Diabetes mellitus 2 (DM2), n = 68, without DM2 n= 69) and high mountains (At-Bashy district, Naryn region, height above sea level - 2046-2300 m, n=201, with DM2 n=64, without DM2 – n=137) of Kyrgyzstan was carried out (Figure 1). The average age of the patients was 58 ± 0.7 years. The ratio of women and men in the low mountains group was 53.3 % and 46.7 %, respectively, and in the high mountains group – 71 % and 29 %.

Patients were recruited during outpatient examinations at the bases of the following institutions: the family medicine center (FMC) of At-Bashy district, Naryn regional FMC, the Endocrinological Center under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, FMC in Bishkek. The analyzed group included outpatients who applied to the FMC from June 2019 to June 2021.

Studied populations

Two populations living in low mountains (Bishkek) and high mountains (At-Bashy district) were studied. Patients in each region were divided into the following categories: MAFLD with $BMI \leq 23$ and $BMI > 23$ with the Asian norm of 18.5-22.9 (5). Due to the lack of extensive research, the question of which classification should be applied to diagnose obesity in Kyrgyz remains open. Accumulated literature data indicate a higher amount of fat with low BMI and waist circumference in the Asian population, in connection with which the World Health Organization (WHO) classification was used. Because genetic factors may play a role in the development of NAFLD, only ethnic Kyrgyz were analyzed.

FEATURES OF METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

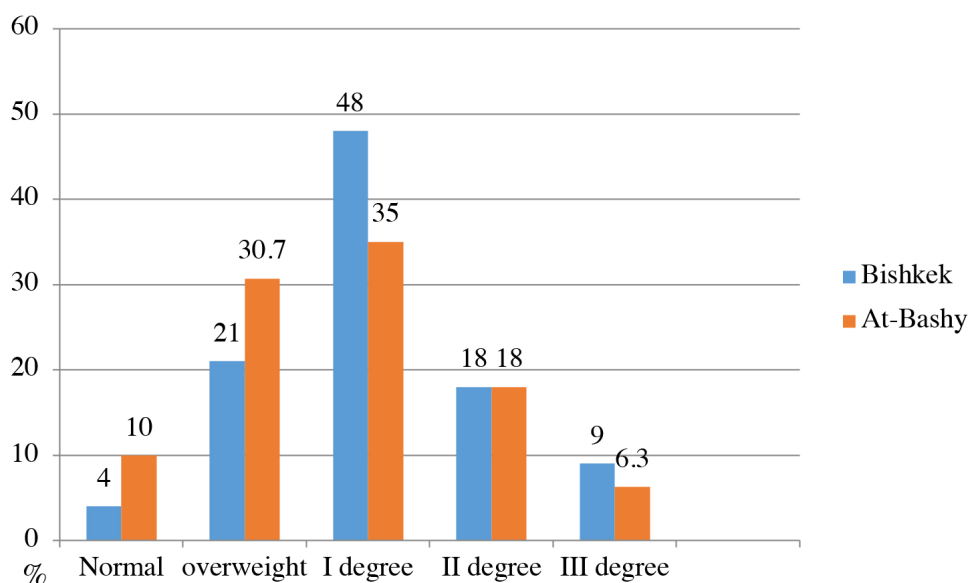


Figure 1. A schematic representation of the study design.

Inclusion criteria: overweight patients over 18 years of age with fatty liver according to liver ultrasound, low and normal weight patients with fatty liver on ultrasound with 2 or more components of the metabolic syndrome, the presence of an informed consent signed by the patient to participate in the study.

Exclusion criteria: pregnancy, breastfeeding, viral hepatitis, alcohol abuse, autoimmune hepatitis, use of drugs with hepatotoxic potential, liver storage diseases, severe physical and mental illness.

The method of forming a sample from the studied population

The analyzed group was formed by a continuous sampling method: all patients who applied during the study period with confirmed MAFLD.

Study design

An observational one-stage open comparative study was carried out according to the “case-control” principle. Patients with MAFLD in both

regions (low and high mountains) were divided into 2 groups: with normal body weight (BMI <23) and with BMI >23. A comparative assessment of anthropometric parameters, percentage of fat, the structure of obesity, indicators of carbohydrate metabolism, lipid spectrum, and liver tests were carried out.

Methods

The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) was used to detect early signs of hazardous and harmful alcohol use and detect mild dependence. The Finnish Diabetes Risk Scale FINDRISC was used to assess the risk of developing type 2 diabetes. The physical examination included the measurement of anthropometric parameters (height, body weight, waist circumference (WC)), the calculation of body mass index (BMI), the percentage of fat in the body of skeletal muscle mass (SMM), and blood pressure (6). According to WHO gradations (2000), the degree of obesity was assessed by BMI. Given the high value of measuring the fat percentage, and the lack of access to its determination by bioimpedance analysis (7), we

used the calculation formulas: for women, % body fat = $100 - (0.11077 \times (WC, \text{cm}) - 0.17666 \times (\text{Height, m}) + 0.14354 \times (\text{weight, kg}) + 51.033)$; for men, $= 0.31457 \times (WC, \text{cm}) - 0.10969 \times (\text{weight, kg}) + 10.834$, with the subsequent calculation of SMM using the formula: $\text{SMM} = \text{Current Weight} - (\text{Current Weight} \times \text{Current Body Fat } \%)$ (8). The US is thus suitable as a screening method with respect to fatty liver disease. All patients underwent ultrasound of the liver. Ultrasound is suitable as a screening method for fatty liver disease as it has good sensitivity (about 85 %) with a specificity of approximately 94 %.

Blood samples for research were taken in the morning on an empty stomach after at least 12 hours of fasting. Glycated hemoglobin (HbA1C) was determined using the D10 analyzer, which is based on the reference method - high-pressure liquid ion exchange chromatography (HPLC). The following blood serum parameters were determined on the BS-200 biochemical analyzer: glucose, total cholesterol (TC), high-density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL), triglycerides (TG), levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, total protein, creatinine, complete blood count with platelets (PLT). Liver fibrosis index was calculated using the formula $\text{FIB-4} = \text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)} / (\text{PLT (109/L)} \times \text{ALT}^{1/2} (\text{U/L}))$.

Statistical analysis

The analysis of the obtained results was carried out using the statistical package of application programs SPSS 16.0 for Windows. To assess the probability that the analyzed samples belong to general populations with a normal distribution, the Kolmogorov-Smirnov test was used. Given the normal distribution of sample data ($p > 0.05$), Student's t-test was used to compare them. The significance of differences between groups was determined by nonparametric statistical methods, and the results of descriptive processing were presented as the mean value and error of the mean value ($M \pm m$). The Pearson correlation test was used to determine the relationship between variables. A "p" value < 0.05 was considered statistically significant at a 95 % confidence level.

Ethical review

The study was carried out in compliance with the principles of humanity outlined in the directives of the European Community (86/609/eec) and the Declaration of Helsinki. The study was approved by the local ethics committee of the scientific and production association "preventive medicine" of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Conclusion no. 6 dated October 08, 2019).

RESULTS AND DISCUSSION

Data on the structure of obesity in the studied groups with MAFLD are presented in Figure 2. It should be noted that residents of the high mountains with MAFLD had a lower BMI compared to the lowlanders. Normal body weight ($\text{BMI} < 23$) was observed in 10 % of highlanders and only in 4 % of Bishkek residents. Among residents of high mountains with MAFLD, the prevalence of obesity was 59.3 % versus 75 % of residents of low mountains.

A study of body fat percentage in men with MAFLD revealed a trend towards higher rates, regardless of body weight and region of residence (Figure 3). Interestingly, the percentage of fat significantly exceeded the acceptable level (18-25 %) not only in obese men of low and high mountains (33.8 % and 33.5 %) but higher figures were also observed in men with normal weight, 32.6 % and 30.4 %, respectively. In obese women, this indicator was within acceptable limits (21-31 %), and thin women showed borderline values of body fat percentage in both regions (30.1 % and 31.8 %).

Table 1 shows a statistically significant low blood glucose level in patients with high BMI living in the highlands, both in the group of patients with DM2 or without DM2, compared with the lowlanders ($p < 0.05$). It is known that the level of glycated hemoglobin (HbA1c) is an indicator of the severity and degree of compensation of carbohydrate metabolism disorders. In the analyzed groups, not more than 25 % of DM2 individuals reached the target values of glycohemoglobin at different

FEATURES OF METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

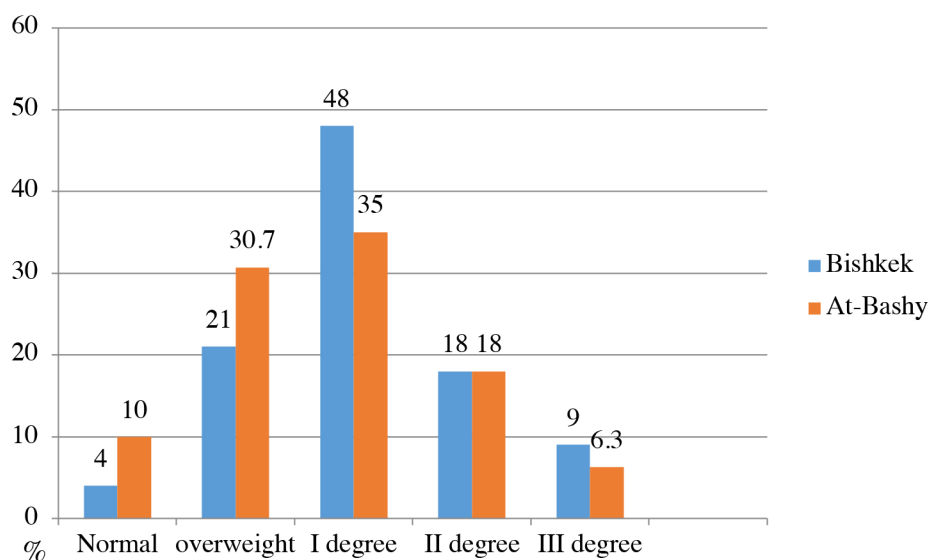


Figure 2. The structure of obesity in residents of low mountains (Bishkek, n=137) and high mountains (At-Bashy village, n=201) with MAFLD according to body mass index (BMI). Data are expressed in %.

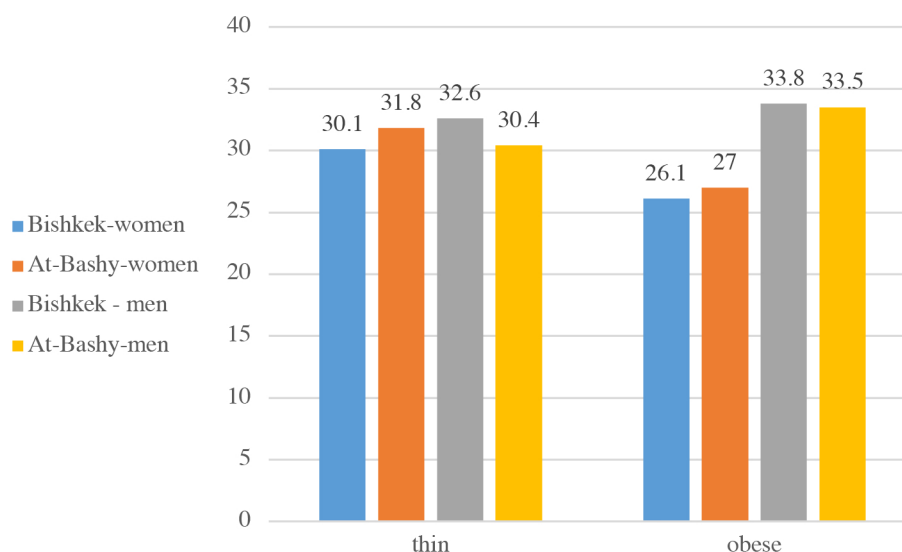


Figure 3. The fat percentage of men and women with MAFLD living in low mountains (Bishkek, n=137) and high mountains (At-Bashy village, n=201). Data are expressed in %.

heights (less than 7.0 %). Statistically low HbA1c was observed in obese highlanders with DM2 compared to residents of Bishkek. The combination of fatty liver, overweight and DM2 demonstrate high numbers of TC, TG and LDL.

However, statistically significant low TC levels were found only in the overweight group without DM2 ($p < 0.05$). Changes in TG and total protein were ambiguous. It is interesting to note that MAFLD with DM2 in high altitude conditions

Table 1. Blood biochemical parameters in patients of low and high mountains with MAFLD with different BMI, with and without DM2, M±m.

Indicator	Bishkek, 750-800 m. (n=69)		At-Bashy district, 2046-2300 m. (n=137)		Bishkek, 750-800 m. (n=68)		At-Bashy district, 2046-2300 m. (n=64)		p-value
	BMI ≤23	BMI >23	BMI ≤23	BMI >23	BMI ≤23	BMI >23	BMI ≤23	BMI >23	
MAFLD									
MAFLD with DM2									
Fasting blood glucose mmol/L	4.53±0.03	5.28±0.09	4.45±0.16	4.88±0.16	9.27±1.7	10.2±0.45	8.0±0.1	8.71±0.41	P1-2 <0.001 P1-3 >0.05 P5-7 >0.05 P6-8 <0.05
HbA1c %	5.8±0.1	6.17±0.5	5.9±0.2	5.8±0.3	6.51±0.6	9.65±0.31	6.3±0.3	8.4±0.42	P1-3 >0.05 P2-4 >0.05 P5-7 >0.05 P6-8 <0.05
TC mmol/L	4.09±0.01	5.38±0.13	4.15±0.2	4.4±0.1	4.95±0.37	5.56±0.17	5.0±0.1	5.15±0.16	P1-3 > 0.05 P2-4 < 0.001 P6-8 > 0.05
TG mmol/L	1.07±0.1	1.82±0.11	0.82±0.16	1.4±0.25	1.73±0.18	2.49±0.26	2.31±0.11	1.68±0.29	P1-2 <0.001 P1-3 >0.05 P5-7 <0.05 P6-8 <0.05
HDL mmol/L	1.0±0.1	1.1±0.03	1.2±0.11	1.6±0.28	1.0±0.14	1.22±0.09	1.2±0.08	1.32±0.13	P1-3 >0.05 P2-4 >0.05 P3-7 >0.05 P4-8 >0.05
LDL mmol/L	1.59±0.1	3.72±0.19	2.57±0.18	4.32±0.38	3.0±0.41	3.61±0.24	2.8±0.12	2.86±0.23	P1-2 <0.001 P1-3 <0.001 P2-4 >0.05 P1-5 <0.05 P6-8 <0.05
Total bilirubin μmol/L	14.7±0.3	13.4±1.05	15.08±1.57	12.8±0.42	11.7±2.5	15.47±1.2	16.5±0.43	13.04±0.7	P1-3 >0.05 P2-4 >0.05 P3-7 >0.05 P4-8 >0.05
Total protein g/L	70.0±0.1	71.3±2.1	62.7±1.6	65.0±1.3	55.4±1.3	69.4±1.5	63.1±0.25	68.2±3.2	P1-3 <0.05 P2-4 <0.05 P5-7 <0.05 P6-8 >0.05
ALT U/L	36.0±0.1	40.2±3.1	31.1±4.07	33.5±2.8	28.4 ±6.3	38.9±3.5	32.0±7.0	34.7±2.8	P1-3 <0.05 P2-4 >0.05 P3-7 >0.05 P4-8 >0.05
AST U/L	30.0±0.1	35.0±3.0	33.4±4.1	30.5±1.5	33.9±3.7	36.3±3.1	43.3±11.0	31.4±1.9	P1-3 >0.05 P2-4 >0.05 P3-7 >0.05 P4-8 >0.05
FIB-4	0.73±0.1	1.12±0.09	1.09±0.13	1.46±0.13	2.13±0.3	1.62±0.19	2.37±1.2	1.66±0.2	P1-2 <0.05 P1-3 <0.05 P2-4 <0.05 P1-5 <0.001 P5-7 >0.05
	Low risk	Low risk	Low risk	Intermediate risk	Intermediate risk	Intermediate risk	Intermediate risk	Intermediate risk	Intermedi-ate risk
Creatinine mmol/L	52.7±0.2	80.08±4.5	87.7±312.8	91.7±3.3	85.6±12.3	86.0±2.8	61.2±1.2	94.4±4.4	P1-3 <0.05 P2-4 <0.05 P5-7 >0.05 P6-8 >0.05
GFR	91.8±1.2	80.4±3.4	70.2±9.5	68.0±3.7	85.6±6.7	73.3±2.6	81.4±12.0	66.0±3.4	P1-3 <0.05 P2-4 <0.05 P5-7 >0.05 P6-8 >0.05

is represented by lower LDL values ($p < 0.05$). There were no significant differences in the level of ALT and AST between the regions, although lower values were noted among residents of the highlands. The combination of MAFLD and DM2 increased the risks from low to intermediate. However, the highest FIB-4 numbers were noted in the group of lean patients in both regions. MAFLD among residents of highlands was distinguished by statistically significant low GFR with $p < 0.05$.

In our patients with MAFLD, there was a statistically significant direct strong relationship between BMI and SMM ($r = 0.918$, $p < 0.001$) (Figure 4). There was a statistically significant inverse strong relationship between SMM and fat percentage ($r = -0.973$, $p < 0.001$) (Figure 5). A moderate positive relationship was found between FIB-4 and FINDERISC ($r = -0.319$, $p < 0.001$) and a moderate negative relationship between FINDERISC and fat percentage ($r = -0.467$, $p < 0.001$).

Patients with MAFLD have shown a significantly increased risk of developing chronic kidney disease (CKD), arterial hypertension (AH),

type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular disease (CVD), multiple sclerosis, hyperuricemia, and even COVID-19 (3,9-14). In non-obese people with MAFLD, the severity of metabolic disorders is also significantly higher than in people without MAFLD (9). A hallmark of the adipose tissue of MAFLD in non-obese individuals is high metabolic activity. These patients are more predisposed to insulin resistance (IR), abnormal glucose metabolism, and a higher risk of developing diabetes (15-17). It has been established that fatty degeneration of the liver increases the risk of developing diabetes in men with normal body weight (BMI 20–22.9 kg/m^2), while in women the risk of developing DM2 is associated with increased weight (18). The results of the body composition analysis highlight the importance of assessing the balance between skeletal muscle mass and body fat percentage, and not just assessing BMI. A low BMI and a high-fat percentage increase the risk of developing sarcopenia, especially in patients with concomitant DM2 (19). Sarcopenia may also independently associate with the development of fibrosis in these patients (20).

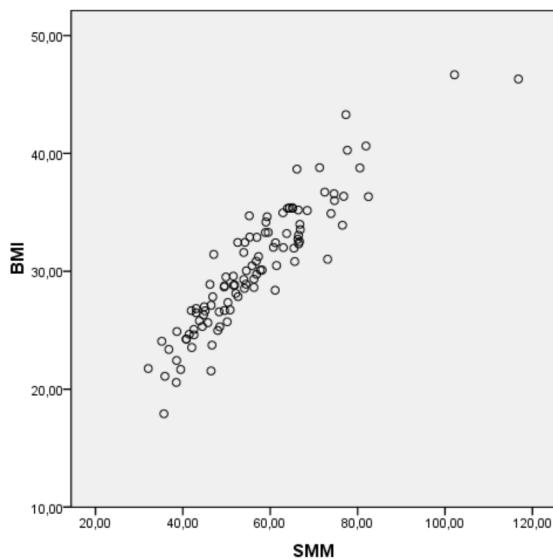


Figure 4. Correlation between BMI and SMM (skeletal muscle mass) residents of low mountains (Bishkek, $n=137$) and high mountains (At-Bashy village, $n=201$) ($r = 0.918$, $p < 0.001$).

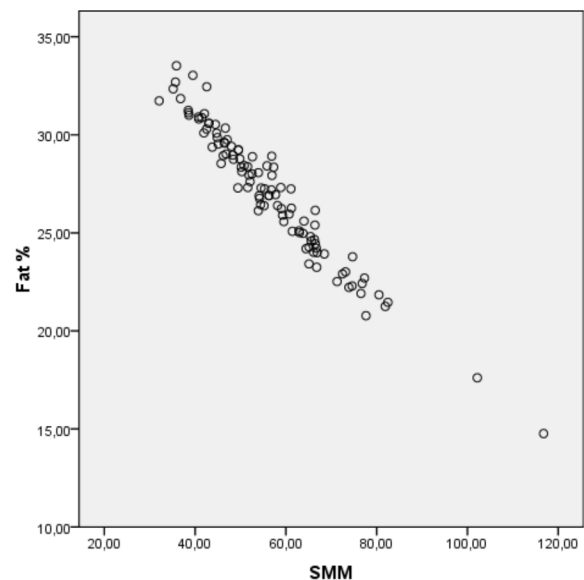


Figure 5. Correlation between fat percentage and SMM (skeletal muscle mass) residents of low mountains (Bishkek, $n=137$) and high mountains (At-Bashy village, $n=201$) ($r = -0.973$, $p < 0.001$).

Mountains occupy almost 27 % of the earth's land surface, 15 % of the world's population lives in mountainous regions. The main factor affecting the health of the population in high mountains is hypoxia. The state in Central Asia - the Kyrgyz Republic has more than six million people, and 41 % of the population lives at an altitude of more than 1000 m above sea level (21). Therefore, the study of the course of MAFLD in people living in high mountains is relevant (4).

There are no publications on the characteristics of the course of MAFLD in humans under conditions of high-mountain hypoxia, and there are few experimental studies of fatty liver in conditions of chronic hypoxia (22). The evidence indicates that high-altitude hypoxia increased expression of genes associated with mitochondrial biogenesis, mitochondrial respiratory function, and mitochondrial DNA content in a group of C57BL/6J mice on a high-fat diet at 4,300 m altitude compared to animals on the same diet, kept at an altitude of 50 m. A significant increase in antioxidant activity and a decrease in the production of reactive oxygen species were also found. It has been hypothesized that chronic hypoxia in high altitude conditions may have a protective effect against the development non-alcoholic fatty liver disease (22). In our studies, this assumption takes place in low numbers of TC and LDL in highlanders.

Directions for further research's

The study of MAFLD in people living at different altitudes is carried out for the first time, which clearly dictates the expediency of further prospective studies of the course of MAFLD in the high mountain population.

CONCLUSION

Residents of the high mountains with MAFLD had a lower BMI compared to the lowlanders. Low blood glucose and HbA1c levels are observed in patients with high BMI living in high-altitude areas compared with lowlanders, especially in combination with T2DM. In the group of obese patients with MAFLD living in

highlands, low TC, LDL, and GFR are observed. A high risk of fibrosis was noted in the group of lean patients in both regions.

Acknowledgments

The study was conducted within the framework of the project "Etiopathogenetic features and rates of development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Kyrgyzstan" (registration number MZN/TK-2020-3).

REFERENCES

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209.
2. Yamamura S, Eslam M, Kawaguchi T, Tsutsumi T, Nakano D, Yoshinaga S, et al. MAFLD identifies patients with significant hepatic fibrosis better than NAFLD. *Liver Int.* 2020;40(12):3018-3030.
3. Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020;40(9):2082-2089.
4. Toktogulova N, Tuhvatshin R. Features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in experimental animals at high altitudes. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9(A):1092-1096.
5. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (Internet). Geneva: World Health Organization; 2000. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
6. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves JW, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2005;45(1):142-161.
7. Fukuoka Y, Narita T, Fujita H, Morii T, Sato T, Sassa MH, et al. Importance of physical evaluation using skeletal muscle mass index and body fat percentage to prevent sarcopenia in elderly Japanese diabetes patients. *J Diabetes Investig.* 2019;10 920:322-330.
8. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Technologies and methods for determining the

- composition of the human body. Moscow: Nauka, 2006.
9. Sun DQ, Jin Y, Wang TY, Zheng KI, Rios RS, Zhang HY, et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism*. 2021;115:154433.
 10. Lim GEH, Tang A, Ng CH, Chin YH, Lim WH, Tan DJH, et al. An observational data meta-analysis on the differences in prevalence and risk factors between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;S1542-3565(21)01276-3.
 11. Guerreiro GTS, Longo L, Fonseca MA, de Souza VEG, Álvares-da-Silva MR. Does the risk of cardiovascular events differ between biopsy-proven NAFLD and MAFLD? *Hepatol Int*. 2021;15(2):380-391.
 12. Lee H, Lee YH, Kim SU, Kim HC. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and incident cardiovascular disease risk: a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2138-2147.
 13. Chen YL, Li H, Li S, Xu Z, Tian S, Wu J, et al. Prevalence of and risk factors for metabolic associated fatty liver disease in an urban population in China: A cross-sectional comparative study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):212.
 14. Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):825-827.
 15. Choi JH, Rhee EJ, Bae JC, Park SE, Park CY, Cho YK, et al. Increased risk of type 2 diabetes in subjects with both elevated liver enzymes and ultrasonographically diagnosed nonalcoholic fatty liver disease: A 4-year longitudinal study. *Arch Med Res*. 2013;44(2):115-120.
 16. Succurro E, Marini MA, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R, et al. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity*. 2008;16(8):1881-1886.
 17. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: A cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):185-192.
 18. Narisada A, Shibata E, Hasegawa T, Masamura N, Taneda C, Suzuki K. Sex differences in the association between fatty liver and type 2 diabetes incidence in non-obese Japanese: A retrospective cohort study. *J Diabetes Investig*. 2021;12(8):1480-1489.
 19. Seo DH, Lee YH, Park SW, Choi YJ, Huh BW, Lee E, et al. Sarcopenia is associated with non-alcoholic fatty liver disease in men with type 2 diabetes *Diabetes Metab*. 2020;46(5):362-369.
 20. Sung MJ, Lim TS, Jeon MY, Lee HW, Kim BK, Kim DY, et al. Sarcopenia is independently associated with the degree of liver fibrosis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gut Liver*. 2020;14(5):626-635.
 21. Aidaraliev A, Jangaracheva M, Shanazarov A, Shuler M, Namazbekov B, Abylgazieva A, et al. National human development report. Human development in mountain regions of Kyrgyzstan (Internet). Bishkek: National centre for mountain regions development in the Kyrgyz Republic; 2002. Available from: <https://hdr.undp.org/system/files/documents//kyrgyzstan2002en1pdf.pdf>
 22. Song K, Zhang Y, Ga Q, Bai Z, Ge RL. High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signalling. *Life Sci*. 2020;252:117633.

Seguridad y salud en el trabajo, perspectivas metodológicas de investigación

Occupational safety and health, methodological research perspectives

Diego Fernando Lotero Vasquez¹, Dany Rachit Garrido Raad², Marisol Ramírez Peña³

RESUMEN

El propósito de este trabajo consiste en la identificación de las perspectivas metodológicas aplicadas en la investigación en Seguridad y Salud en el Trabajo, como aporte a la apropiación social del conocimiento, dentro del departamento del Tolima desde el año 2010 hasta el 2020. Metodológicamente se desarrolla como parte de una revisión documental, estudiando las relaciones emergentes entre los diseños y enfoques cualitativos, cuantitativos y mixtos, las características de la población y las técnicas de muestreo, los criterios de inclusión y exclusión, las técnicas de recolección de datos y los instrumentos. Como resultado, se identificaron tendencias, con una inclinación significativa sobre el enfoque mixto con un 46 % de los estudios realizados, seguido por el enfoque cualitativo con un 30 %, y finalmente el enfoque cuantitativo con un 24 %, cada uno con perfilamientos

internos. Se concluye que la delimitación del problema, el tratamiento de la población y la elección de los instrumentos utilizados, presentan retos de fortalecimiento metodológico para la validez de los diferentes estudios en seguridad y salud en el trabajo.

Palabras clave: Metodología, investigación aplicada, investigación formativa, seguridad en el trabajo.

SUMMARY

The purpose of this paper comprises the identification of the methodological perspectives applied in Occupational Safety and Health research, as a contribution to the social appropriation of knowledge, within the department of Tolima from 2010 to 2020. Methodologically, it is developed as part of a documentary review, studying the emerging relationships between qualitative, quantitative, and mixed designs and approaches, the characteristics of the population and sampling techniques, inclusion and exclusion criteria, data collection techniques, and instruments. As a result, trends were identified, with a significant inclination toward the mixed approach with 46 % of the studies carried out, followed by the qualitative approach with 30 %, and finally the quantitative approach with 24 %, each one with internal profiling. It is concluded that the delimitation of the problem, the treatment of the population and the choice of the instruments used, present challenges of methodological strengthening for the validity of the different studies on occupational safety and health.

Keywords: Methodology, applied research, formative research, occupational safety.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.13>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-2310>¹

E-mail: diego.lotero@uniminuto.edu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9135-9507>²

E-mail: dany.garrido@uniminuto.edu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8394-3738>³

E-mail: marisol.ramirez@uniminuto.edu

Corporación Universitaria Minuto de Dios, Rectoría Tolima
Magdalena Medio.

Correspondencia: Marisol Ramírez Peña, E-mail: marisol.ramirez@uniminuto.edu

Recibido: 14 de septiembre 2022

Aceptado: 24 de noviembre 2022

INTRODUCCIÓN

La investigación como herramienta de desarrollo disciplinar se ha consolidado como un proceso de gran relevancia, independiente de la perspectiva, ciencia o área del conocimiento, ya que a través de ésta fundamentan nuevos escenarios frente a temas específicos. Tal y como lo plantea Valero (1), la importancia de la investigación recae en poder relacionar los métodos investigativos con los procesos de enseñanza - aprendizaje.

Al hablar de las perspectivas metodológicas de investigación en Seguridad y Salud en el trabajo, se hace referencia a la identificación de variables que determinan el abordaje de una “necesidad” específica. De manera general, relaciona la producción investigativa disciplinar, donde los abordajes teóricos se inclinan hacia la gestión administrativa, gestión de riesgo específico y los factores organizacionales como herramienta de prevención de riesgos laborales y los abordajes prácticos hacia el estudio del sistema de trabajo, considerando el hombre, los objetos (máquinas y herramientas) y medio ambiente como eje de interés.

Para el adecuado desarrollo del presente estudio se solidificaron los ejes teniendo en cuenta las perspectivas prácticas y teóricas investigativas abordadas desde un componente metodológico particular dependiente del propósito estudiado. La revisión de literatura académica sobre metodología de la investigación en seguridad y salud en el trabajo refleja el análisis de resultados y temáticas de interés, mas no un perfilamiento metodológico utilizado por los investigadores, asimismo durante la revisión de los referentes teóricos, no se logra una clara identificación de autores, por tanto, se hace necesario realizar dicho relacionamiento.

En este contexto, Montoya y col. (2), abordan como enfoque teórico la gestión del riesgo específico, orientando la investigación hacia el diseño de mecanismos en la prevención de accidentes y enfermedades laborales, enmarcando el trabajador como objeto práctico del estudio; los autores, metodológicamente asocian la mediciones del nivel de fatiga laboral desde la identificación de síntomas en la población con una aproximación cualitativa, que se triangula

con herramientas cuantitativas de análisis sobre patrones subjetivos asociados a la temática de interés, cuestionario de hábitos, antecedentes personales y condiciones de trabajo.

De forma similar, Cardona y col. (3) describen perspectivas teóricas y metodológicas asociando el ambiente como un determinante de la salud, utilizando la gestión del riesgo específico, pero a diferencia de los anteriores autores, asumen una postura práctica ambiental, abordado metodológicamente desde una revisión y análisis documental de la literatura a partir de fuentes oficiales y artículos científicos.

Por otro lado, López y col. (4) realizan desde el enfoque teórico de la gestión administrativa, una revisión teórica y normativa para Pymes considerando el acompañamiento en seguridad y salud en el trabajo realizado por las ARL (Aseguradora de Riesgos Laborales) en Colombia lo que enmarca un enfoque práctico sobre el ambiente de trabajo, que metodológicamente asocian con una descripción cualitativa, argumentando que les permite una visión aterrizada sobre el escenario actual del sistema de gestión de seguridad y salud en el trabajo en las Pymes.

Del abordaje teórico – práctico de los anteriores autores, se constata que la producción investigativa desde la prevención de riesgos laborales se ha llevado a cabo desde un planteamiento hacia la gestión del riesgo específico y gestión administrativa, con estudios realizados hacia el medio ambiente y el hombre, que, a su vez, evidencian una tendencia por las investigaciones realizadas desde la perspectiva metodológica de tipo documental y teóricas con un enfoque cualitativo descriptivo.

En otro orden de ideas, en investigaciones como las de Riaño y col. (5), Jaimes-Morales (6), Velásquez Murcia (7) y García y col. (8), realizan un abordaje metodológico desde el diseño de protocolos de búsqueda utilizando la técnica de revisión sistemática exponiendo que el objeto de la gestión en seguridad y salud en el trabajo se fundamenta en el control y prevención de accidentes y enfermedades relacionados con el trabajo. Las fuentes de información utilizadas parten de bases de datos en repositorios universitarios, APA PsycARTICLES, ProQuestCentral, PlosOne,

SciELO, Science Direct, Jstor, Ovit, lo que proporciona herramientas fundamentadas en la teoría para la gestión e implementación de la mejora continua en términos de productividad y competitividad desde la seguridad y salud en el trabajo.

Casos como los reportados por Hermosa y col. (9), los cuales describen las dificultades de la investigación sobre el estrés en el trabajo, haciendo énfasis en su abordaje metodológico, donde se discute sobre la validez de los instrumentos utilizados resaltando la proyección del principio de triangulación metodológica dentro de las investigaciones.

Por lo anterior, al identificar perspectivas metodológicas utilizadas, es posible encontrar una guía en donde se pueden reconocer aspectos que ayudan a reforzar los procesos investigativos, sus lineamientos y características especiales, que abordan desde lo teórico hasta lo metodológico. Así pueden establecerse características puntuales sobre las mejores herramientas metodológicas para fortalecer la generación y la apropiación social del conocimiento desde la seguridad y salud en el trabajo.

Garduño (10) argumenta frente a los enfoques de cambio y no cambio, a partir de la influencia de la postura del investigador; la cual, para el autor limitan la aplicación de modelos diferentes al hipotético deductivo, impactando directamente en la diversificación de la formación del investigador, concluyendo así que la selección del método más adecuado para una investigación dependerá no solo del objeto en estudio, si no de la percepción que el investigador tenga de su realidad; lo que a la luz de la definición de investigación de Hernández y col. (11), describe como "... un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema." (11, p.4), demostrando que dicha perspectiva no solo depende de la necesidad de profundización teórica o práctica, si no de la interpretación dada.

Finalmente, se argumenta que la seguridad y salud en el trabajo aborda múltiples enfoques teóricos y prácticos que requieren de la comprensión y aplicación de diferentes metodologías, lo que supondría una variedad metodológica en los estudios, que no es evidenciada en las revisiones de antecedentes en seguridad y salud en el trabajo.

MÉTODO

Este trabajo se desarrolla en el marco del proyecto, 'Revisión Sistemática Sobre tendencias investigativas en seguridad y salud en el trabajo, en el departamento del Tolima entre el 2010 y el 2020'; el cual toma como base de análisis 44 trabajos de investigación, con ejecución y población objeto dentro del departamento del Tolima. Como fuente de información, se toman los repositorios institucionales de la Corporación Universitaria Minuto de Dios UNIMINUTO, Universidad del Tolima y Servicio Nacional de Aprendizaje SENA; con el propósito de identificar las perspectivas metodológicas aplicadas en las investigaciones a modo de estrategias para el aporte profesional y la apropiación social del conocimiento en el fortalecimiento socio laboral de la región, de conformidad con los objetivos del plan estratégico de ciencia, tecnología e innovación de Tolima -PECTIT 2020.

El proyecto aborda las características de las revisiones sistemáticas de conformidad con los parámetros de la declaración prisma de acuerdo con Urrutia y col. (12), definida desde un protocolo específico (13), y la utilización de herramientas de la investigación cualitativa documental, estructurando una matriz de análisis para la interpretación de contenidos en las categorías descritas en el Cuadro 1.

El análisis de la información se desarrolla desde tres etapas,

- Primera, parte de la consolidación de la información en la matriz de análisis desde la interpretación de contenidos implícitos como las sistematizaciones de experiencias y explícitos dentro de los informes de investigación y trabajos de grado;
- La segunda, se desarrolla una interpretación de las perspectivas metodológicas en las tres categorías expuestas en el Cuadro 1, considerando las asociaciones teórico-prácticas, explicadas en la introducción del presente artículo;
- La tercera, inicia con la reconstrucción descriptiva que conlleva al análisis del enfoque metodológico utilizado en la investigación de la SST dentro del departamento del Tolima entre el 2010 y 2020.

Cuadro 1
Categorías de Análisis

Categoría	Dimensión en estudio	Indicadores
Perspectiva Metodología	Tipo de Proyecto	Investigación Básica, Aplicada, Experimental
	Enfoque de la investigación	Cualitativo, Cuantitativo, Mixto
	Tipo de investigación	Condicionado por el enfoque
Población y Muestra	Diseño de la investigación	Condicionado por el enfoque
	Unidad de Análisis	Describe la unidad de análisis
	Tamaño de la población	Describe el tamaño de la población de la investigación
	Tipo de Muestreo;	Probabilístico, No Probabilístico
	Técnica de Muestreo;	Condicionado por el tipo de muestreo
Recolección de datos	Criterio de selección	Criterios de inclusión, Criterios de Exclusión
	Tamaño de la muestra	Describe el tamaño de la muestra de la investigación
	Técnica de recolección de datos;	Condicionado por el enfoque
	Instrumento de recolección de datos;	Condicionado por la técnica de recolección de datos
	Validación de instrumentos;	Cantidad de herramientas o estrategias de validación Realizada a los instrumentos tipo de herramientas o estrategias de validación realizada a los instrumentos

Nota: Elaboración propia.

Las etapas descritas, permiten identificar vacíos metodológicos necesarios para el fortalecimiento del impacto y pertinencia de la investigación en seguridad y salud en el trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De las etapas preliminares al análisis del perfil metodológico, los resultados de investigaciones objeto de este estudio se enmarcan en la producción universitaria en temáticas de la seguridad y salud en el trabajo, las cuales son representadas en enfoques teóricos y prácticos, como fundamento para la idea y el posterior planteamiento del problema. Desde la perspectiva de Hernández-Sampieri y col. (14) no es posible definir una ruta investigativa sin haber delimitado la problemática; entendiendo que los investigadores acogen diversas perspectivas que conllevan a diseños metodológicos flexibles (15), donde la interdependencia de dicha flexibilidad condiciona la coherencia en la articulación dando la validez del estudio (16).

Tomando como base la definición de metodología de Bernal (17) refiriendo esta al “...

conjunto de aspectos operativos indispensables en la realización de un estudio” (17), p. 59), contrastando con la realidad identificada, la cual evidencia inconsistencias metodológicas entre la ruta definida y la delimitación del problema, lo que Ríos (18) asocia con la actitud del investigador que “... por lo general en un primer momento perciben que todo ya ha sido investigado, que no encuentran algo por investigar o hacer con respecto a la generación de conocimientos” (18), p. 9) evidenciando limitaciones en la capacidad de identificar y delimitar un tema.

La interpretación anterior, evidencia la necesidad de mantener la consistencia en la ruta metodológica desde la delimitación del problema, lo que para Yuni y col. (16), fundamenta la toma de decisiones frente al tipo de estudio, la temporalidad y los contextos investigativos.

Desde la perspectiva cualitativa, el tipo de muestreo no probabilístico incidental, enmarca una tendencia dentro de la investigación en seguridad y salud en el trabajo, ubicándose en el primer lugar con una participación del 24 %; en la Figura 1, predominan los estudios de casos descriptivos, con el 82 % de investigaciones desarrolladas en este enfoque.

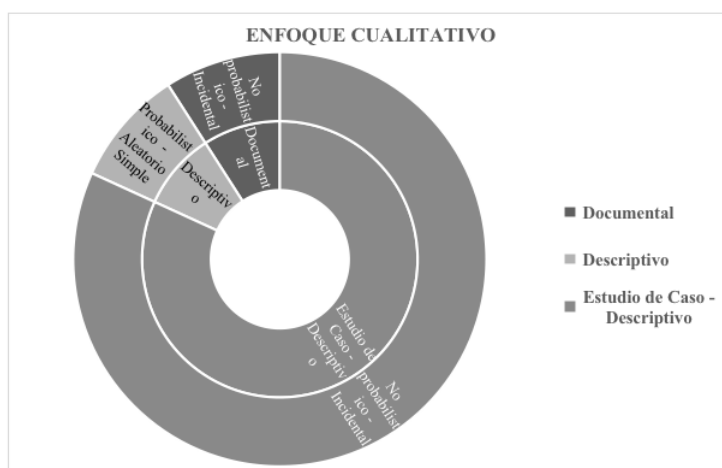


Figura 1. Relación entre el enfoque cualitativo, tipo y técnica de muestreo. Fuente: Elaboración propia.

Cabe resaltar, que cada categoría se subdivide en un perfil metodológico, evidenciando puntos en común como el diseño no experimental, la diversidad poblacional con trabajadores en distintas actividades laborales, con tamaños muestrales específicos y pequeños (menores a 20 participantes), característica que según Hernández-Sampieri y col. (19), es normal en el estudio de caso.

En este enfoque, la técnica de recolección de datos más utilizada corresponde a la observación participante, esto explicado en la modalidad de sistematización de experiencias desde el ejercicio reflexivo de interpretación crítica y un diseño Investigación – Acción. De manera general, desde lo cualitativo se emplean matrices analíticas y listas de verificación como instrumentos principales, apoyados con encuestas de percepción. Un segundo perfil refiere el uso de técnicas de análisis de contenido en fotografías, videos y grabaciones de audio; en complemento se aplican instrumentos pre estructurados (listas de chequeo y diarios de campo) y otros asociados con la observación como técnica.

Por su parte, el abordaje cuantitativo en las investigaciones seleccionadas (Figura 2), se enmarcan en los estudios no experimentales, de tipo transversal descriptivo. Las poblaciones son abordadas con un tamaño muestral

significativo a comparación de lo encontrado en enfoques cualitativos; el cual, se fundamenta probabilísticamente desde el muestreo aleatorio simple (con el 56 % del total de trabajos analizados en este enfoque), lo que ubica estas características como el segundo perfil metodológico más utilizado dentro de la seguridad y salud en el trabajo.

Resalta entonces aspectos de abordaje a la población que puedan controlar el sesgo en la información desde el manejo muestral; considerando que, cada labor puede o no desarrollarse en una sola locación o centro de trabajo, presentando así diferencias entre las unidades de análisis y muestrales. Para Hernández-Sampieri y col. (14), la metodología cuantitativa, busca una representación estadísticamente significativa, por lo que el desconocimiento de características específicas de la organización, las áreas en estudio o grupos de exposición similar, representa un error en la generalización de resultados (elementos que durante el análisis no se pudieron confirmar). Estos criterios han de ser considerados en la delimitación temática, evitando asumir la unidad de muestreo y análisis como iguales; aspecto que debe confirmarse y según el caso, aplicarse técnicas de muestreo sistemático, por conglomerados, estratificado o aleatorio simple.

SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO

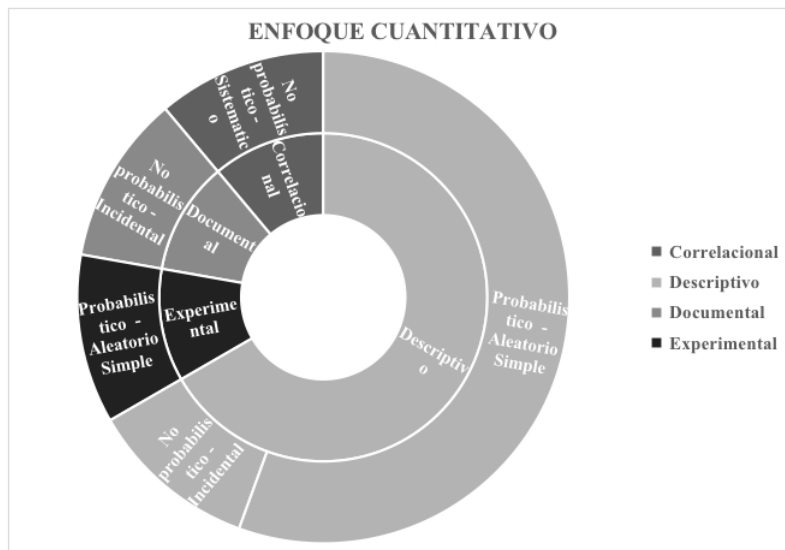


Figura 2. Relación entre el enfoque cuantitativo, tipo y técnica de muestreo. Fuente: Elaboración propia.

Dentro de este enfoque, se encuentran un segmento de investigaciones realizadas bajo el muestreo no probabilístico incidental con un diseño correlacional, otras de tipo sistemático y documental, marcando un nuevo perfil

metodológico. En ambos perfiles para la recolección de datos se consideran cuestionarios y encuestas estructuradas, las cuales son aplicadas principalmente a trabajadores del sector empresarial formal.

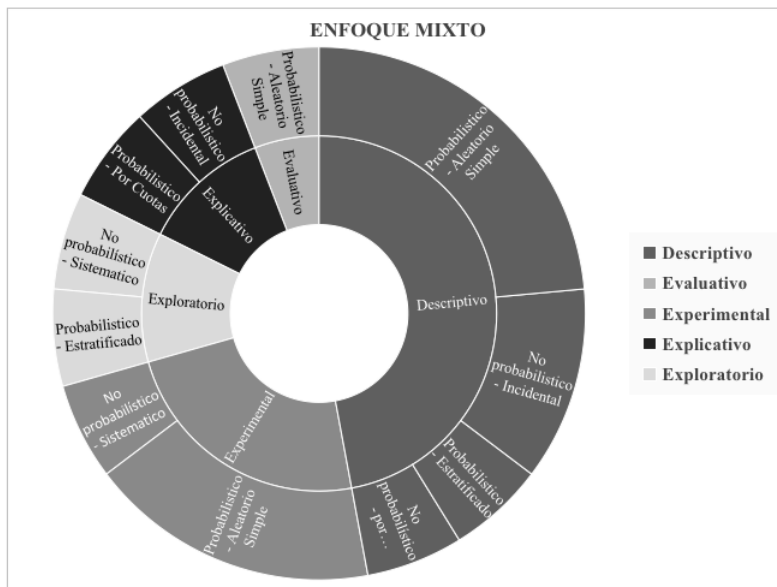


Figura 3. Relación entre el enfoque mixto, tipo y técnica de muestreo. Fuente: Elaboración propia.

Cuadro 2

Relación Teórica, Práctica y metodológica de la Investigación

ENFOQUE PRÁCTICO	%	ENFOQUE TEÓRICO	%	ENFOQUE METODOLÓGICO		Muestreo		
				Diseño	Tipo			
Ambiente de trabajo	59,5	Gestión administrativa	63,6	CUAL.	Estudio de caso Reflexivo Documental	NP	Incidental	
				CUANT.	Descriptivo	P NP	AS Incidental	
				MIXTO.	Experimental	p	Sistemático AS	
					Descriptivo	NP	Incidental	
			Gestión de riesgos específico	21,3	CUAL. CUANT.	Descriptivo	p	AS
					MIXTO.		NP	Incidental
			Factores organizacionales	9,1	MIXTO.	Exploratorio Evaluativo	p	Estratificado AS
			Gestión administrativa	25	CUANT. MIXTO.	Experimental Explicativo	p	AS Por Cuotas
		Hombre	32,4	Gestión de riesgos específico	50	CUAL. CUANT.	Descriptivo	p
MIXTO.	Correlacional Exploratorio Explicativo					NP	Sistemático Sistemático Incidental	
Factores organizacionales	25			CUANT. MIXTO.	Descriptivo	p	AS AS Estratificado	
Objeto	8,1			Gestión de riesgos específico	66,7	CUANT.	Descriptivo Documental	p NP
		Factores organizacionales	33,3	MIXTO.	Descriptivo	NP	Por cuotas	

Fuente: Elaboración propia; Nota: CUAN. – Cuantitativo; MIXTO. – Mixto; CUAL. – Cualitativo; NP – No probabilístico; P – probabilístico; AS – Aleatorio Simple

El enfoque mixto enmarca un tercer perfil enrutando hacia los diseños de campo en poblaciones con un tamaño muestral significativo, al igual que en el enfoque cuantitativo. Las

investigaciones están concentradas en los alcances descriptivos, explicativos, y de tipo experimental, que, a diferencia de las investigaciones cuantitativas, se reconoce el

análisis de la población objeto, pues resalta la variedad de técnicas de muestreos probabilísticos (aleatoria simple, por cuotas, estratificado) y no probabilísticos (sistemático, cadena, incidental y sistemático). Por otro lado, también, para la recolección de datos se utilizaron técnicas e instrumentos tales como encuestas, observación y análisis de contenido.

La diferencia principal entre investigaciones mixtas y las demás estudiadas, radica en la versatilidad de las unidades de análisis, pues los datos se obtienen del sector empresarial formal e informal; por otro lado, consideran criterios de inclusión y exclusión relacionados con cualidades socio demográficas y perfil, área u ocupación laboral de interés, lo que cumplen con lo propuesto por Yuni y col. (16), al referir la delimitación del problema para la toma de decisiones frente a la ruta metodológica; como también en su mayoría, evidenciaron validación de los instrumentos aplicados.

Finalmente, el análisis de los instrumentos para la recolección de información aplicados por los investigadores presenta vacíos en la consistencia, validación y la selección muestral frente a los criterios de inclusión y exclusión; esto pone en tela de juicio la confiabilidad en los datos recolectados. Tal y como lo manifiesta López Fernández y col. (20), la falta de rigor científico en las investigaciones se evidencia en la carencia de juicios de validez en la elección del instrumento, aún más, teniendo en cuenta que el enfoque metodológico más utilizado es el cualitativo a través de entrevistas, encuestas de preguntas abiertas, el análisis documental y la observación, aplicados de manera indiscriminada.

Análogamente con el perfil metodológico, resaltan una tendencia hacia las perspectivas prácticas – teóricas del ambiente de trabajo como interés del investigador, mediado por la categorización de las temáticas enfocadas a la gestión administrativa, que es dinamizada por los diseños metodológicos analizados; donde, en términos generales predomina el alcance descriptivo, documental y reflexivo; esta última, no se evidencia en los demás enfoques prácticos siendo únicamente abordada en los estudios cualitativos. Ahora bien, desde la misma perspectiva, relacionando con los factores organizacionales, estos presentan una mayor

profundidad metodológica, teniendo en cuenta que su abordaje ha sido mixto, con alcances exploratorios y evaluativa.

De manera complementaria, el estudio en el hombre, como enfoque práctico, resalta un interés por la gestión del riesgo específico, centrado en diseños mixtos y cuantitativos; predominando los alcances correlacionales, experimentales, explicativos y descriptivos. Al igual que en el enfoque anterior, el objeto (máquinas, equipos y herramientas) como eje problemático, tiende hacia lo descriptivo, con la diferencia que, en este enfoque, los investigadores se inclinan a abordarlo además desde las tipologías documentales.

CONCLUSIONES

La investigación en seguridad y salud en el trabajo para el departamento del Tolima entre el 2010 y 2020, muestra variedad en su perfilamiento metodológico, resaltando elementos significativos por cada uno de los enfoques, así como aspectos que requieren una revisión más a fondo de cara a la garantía de la validez del estudio.

Respecto a un abordaje teórico de la investigación cualitativa como metodología, Schenkel y Pérez (21) y Cerrón (22), coinciden con que este tipo de enfoque necesita de diseño de guías que propicien ideas innovadoras para edificar teorías novedosas a partir de la observación, con el fin de establecer estrategias, metodologías rigurosas, sistematicidad y criticidad para que al realizar investigaciones desde esta perspectiva sea una práctica natural y constante.

De manera inicial, el abordaje cualitativo aporta en perspectiva documental, resaltando el aporte que brinda la sistematización de experiencias desde el diseño analítico reflexivo; asimismo, se reconoce el acercamiento no probabilístico incidental hacia la población; que toma como unidad de observación los enfoques teórico-prácticos sin unidades de análisis específicas para el desarrollo de perspectivas documentales y de revisión sistemática, en complemento con los estudios de caso para los diseños de investigación acción, que requieren

procesos reflexivos, ambos apoyados en técnicas aplicadas en campo para la recolección de información.

Por su parte, el enfoque cuantitativo, aunque resalta una mayor participación poblacional, tiende al abordaje de las problemáticas en seguridad y salud en el trabajo desde los diseños no experimentales, de tipo transversal, y alcance descriptivo, desconociendo el seguimiento a la enfermedad y la accidentalidad como fenómeno dependiente del tiempo, lo que haría necesarios estudios de tipo longitudinal; ahora bien, las perspectivas teóricas orientadas a la gestión del riesgo específico requiere de mayor profundización, considerando los diseños experimentales, aplicando herramientas de la investigación en salud y de control epidemiológico.

Ahora bien, del análisis realizado, los enfoques mixtos representan un perfil metodológico más flexible y completo de cara a la validez de los estudios, permitiendo interpretar la contextualización de las perspectivas teóricas; evidenciando un manejo más completo en relación con los enfoques cuantitativos y cualitativos, pues se evidencia la triangulación de información, con el valor agregado que marca un precedente para el acercamiento a las poblaciones formales e informales.

Si bien, cada uno de los enfoques ha mostrado aspectos específicos del abordaje de la investigación en seguridad y salud en el trabajo, se identifica 3 problemáticas a considerar a la hora de definir la ruta metodológica, la primera se fundamenta en la delimitación del problema condicionando la toma de decisiones frente al diseño, tipo y alcance; la segunda parte de la anterior y se complementa con la técnica de muestreo utilizada, la cual debe condicionarse ya sea por las características laborales operativas o la exposición específica al fenómeno estudiado como criterio de inclusión y exclusión; por último se hace necesario plantear el control de los sesgos desde la recolección de información, puesto que los instrumentos utilizados en las investigaciones no corren un proceso serio de validación; algunos son aceptables al utilizar herramientas con validación previa, sin embargo no se incluyen en los informes validaciones o estudio de características del instrumento, por

lo que no se puede asegurar se cumple con esta condición de validez.

Finalmente, tal como se menciona en la introducción y análisis, es necesario contar con una guía que reconozca aspectos teóricos y prácticos, que refuercen los procesos investigativos, sus lineamientos y características esenciales desde las perspectivas metodológicas utilizadas; garantizando criterios de calidad, rigor y validez a los estudios.

Agradecimientos

La Corporación Universitaria Minuto de Dios UNIMINUTO, desde la Rectoría Tolima y Magdalena Medio como entidad financiadora por convocatoria interna proyecto VRTMM-21-17. Del proyecto tendencias en investigación de la seguridad y salud en el trabajo, en el departamento del Tolima entre el 2010 y el 2020.

Conflicto de intereses

Este artículo es producto del proyecto tendencias en investigación de la seguridad y salud en el trabajo VRTMM-21-17, del programa Administración en Seguridad y Salud en el Trabajo de la Rectoría Tolima Magdalena Medio, Colombia. Los autores declaran no tener conflictos de intereses y todos han aprobado la publicación de este artículo científico.

REFERENCIAS

1. Valero Ancco VN. La Investigación Formativa en la Universidad. *Rev Latinoam Ogmios*. 2021;1(1):7-8.
2. Montoya-Torres J, Robayo-Barríos D, Monroy-Caicedo S. Evaluación de la fatiga laboral en conductores de la Cooperativa de Transporte del municipio de Planadas. *IPSA Sci Rev Científica Multidiscip*. 2020;5(1):143-151.
3. Cardona D, Segura ÁM, Garzón MO. Perspectivas teóricas y metodológicas para el estudio del ambiente como determinante de la salud. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2016;34(3):350-358.
4. Lopez Zamudio EN, Rodríguez Acevedo JJ. Revisión teórica y normativa para pymes y el acompañamiento que realizan las ARL en aspectos del sistema de

- seguridad y salud en el trabajo en Colombia. Sistema Nacional de Bibliotecas SISNAB, 2019; Disponible en: <https://alejandro.poligran.edu.co/handle/10823/1459>
5. Casallas MIR, Palencia-Sánchez F. Dimensión económica de la seguridad y la salud en el trabajo: una revisión de literatura. *Gerenc Políticas Salud.* 2016;15(30).
 6. Jaimes-Morales J. Sistema de gestión de seguridad y salud en el trabajo: una revisión desde los planes de emergencia. *IPSA Sci Rev Científica Multidiscip.* 2018;3(1):23-29.
 7. Velásquez Murcia AM. Salud mental en contextos laborales, una revisión sistemática desde la perspectiva de la promoción y la prevención. 2020; Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/4458>
 8. Carreño DG, Ardila KN, Osorio LP. Desarrollo de los sistemas de gestión de seguridad y salud en el trabajo en Colombia a partir del Decreto 1072: una revisión sistemática. *Inven Iudicandi.* 2020;15(2):37-57.
 9. Hermosa RAM, Perilla TLE. Retos investigativos en psicología de la salud ocupacional: el estrés laboral. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2015;33(2):252-261.
 10. Garduño R S. Enfoques metodológicos en la investigación educativa. *InvestigAdm.* 2002;31(90):11-24.
 11. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. México, D.F.: McGraw-Hill Education; 2014.
 12. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis. 2010;11:507-511.
 13. Lotero D, Garrido D, Morales D, Guerra A. Protocolo De Revisión Sistemática: Proyecto Tendencias en Investigación de la Seguridad y salud en el trabajo, en el departamento del tolima entre el 2010 y el 2020. 2021. Disponible en: <http://doi.org/10.13140/RG.2.2.11443.91689>
 14. Hernández-Sampieri R, Mendoza-Torres CP. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. 2018.
 15. Ponce Regalado M de F, Pasco Dalla Porta MM. Guía de Investigación en Gestión. Pontificia Universidad Católica del Perú. Dirección de Gestión de la Investigación; 2018.
 16. Yuni JA, Urbano CA. Técnicas para Investigar Recursos Metodológicos para la Preparación de Proyectos de Investigación. Argentina: Editorial Brujas; 2014. Disponible en: <http://0-site.ebrary.com.fama.us.es/lib/unisev/Doc?id=10995281>
 17. Bernal CA. Metodología de la investigación: administración, Economía, humanidades y ciencias sociales. Colombia, Bogotá: Pearson Educación.; 2010.
 18. Ríos RR. Metodología para la Investigación y Redacción. España: Servicios Académicos Intercontinentales S.L.; 2017. Disponible en: <http://www.eumed.net/libros/libro.php?id=1662>
 19. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio MP. Cap 4 - Estudio de Casos. En: Metodología de la investigación. 6.ª edición. México: McGraw-Hill; 2014.
 20. López Fernández R, Avello Martínez R, Palmero Urquiza DE, Sánchez Gálvez S, Quintana Álvarez M, López Fernández R, et al. Validación de instrumentos como garantía de la credibilidad en las investigaciones científicas. *Rev Cuba Med Mil.* 2019;48.
 21. Schenkel E, Pérez MI. Un abordaje teórico de la investigación cualitativa como enfoque metodológico. *Acta Geográfica.* 16 de enero de 2019;12(30):227-233.
 22. Cerrón W. La investigación cualitativa en educación. *Horiz Cienc.* 2022;9(17):1-8.

Cardiopatías congénitas y su relación con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil: revisión sistemática de literatura

Congenital heart disease and its relationship with neurodevelopmental disorders in children: a systematic review of the literature

Nubia Hernández-Flórez¹, Alvaro Lhoeste-Charris², Olena Klimenko³, Maria José Orozco-Santander⁴, Victoria Eugenia Gonzalez-Martelo⁵, Maria Francisca Forero-Meza⁶.

RESUMEN

Este artículo presenta resultados de una revisión sistemática orientada a indagar la relación entre la presencia de cardiopatías congénitas y los trastornos del neurodesarrollo en la población infantil. La unidad muestral estuvo compuesta por 36 investigaciones, identificadas en las bases de datos PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek, en la ventana de observación de los últimos cinco años (2019 - 2022), de publicaciones en español, inglés y portugués. El procesamiento de los datos es realizado mediante metodología PRISMA. Los resultados indican que las alteraciones del desarrollo neurológico están relacionadas con fenómenos biológicos, como anomalías de tipo genético (malformaciones), las dificultades cardíacas, el déficit de oxigenación en el cerebro en la gestación por detenciones en el aspecto cardiopulmonar, afectando las capacidades de

aprendizaje y un desenvolvimiento óptimo familiar y social a lo largo de la vida. Se requiere un seguimiento y atención personalizada en cada caso particular, combinando los tratamientos médicos con atención psicosocial y estrategias educativas adecuadas para minimizar las consecuencia adversas de las afecciones cardíacas.

Palabras clave: *Cardiopatías congénitas, neurodesarrollo, neurodesenvolvimiento, deterioro cognitivo.*

SUMMARY

The article presents the results of a systematic review aimed investigating the relationship between the presence of congenital heart disease and neurodevelopmental disorders in the child population. The sample unit was composed of 36 investigations, identified in the PubMed, Science Direct, Web of Science, and Refseek databases, in the observation window of the last five years (2019 - 2022), of publications in Spanish, English, and Portuguese. The data processing is carried out

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.14>

ORCID: 0000-0001-8756-1895 ¹

ORCID: 0000-0002-4393-6621 ²

ORCID: 0000-0002-8411-1263 ³

ORCID: 0000-0001-9007-7113 ⁴

ORCID: 0000-0002-9670-3303 ⁵

ORCID: 0000-0002-4037-3798 ⁶

Recibido: 17 de noviembre 2022

Aceptado: 24 de noviembre 2022

Autor de correspondencia: Nubia Hernández-Flórez. Corporación Universitaria Del Caribe-Cecar, Caribbean University Corporation-Cecar Universitaria Del Caribe-Cecar, Caribbean University Corporation-Cecar. Carretera Troncal de Occidente Km 1 - Via Corozal. Sincelejo, Sucre, Colombia
E-mail: nubia.hernandezf@cecar.edu.co

using the PRISMA methodology. The results indicate that the alterations in neurological development are related to biological phenomena, such as genetic anomalies (malformations), cardiac difficulties, and oxygenation deficit in the brain during pregnancy due to cardiopulmonary arrests, affecting learning capacities, and optimal family and social development throughout life. Follow-up and personalized care are required in each particular case, combining medical treatments with psychosocial care and appropriate educational strategies to minimize the adverse consequences of heart conditions.

Keywords: *Congenital heart disease, neurodevelopment, neuroperformance, cognitive impairment.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en la medicina en las últimas décadas han permitido aumentar de forma significativa la esperanza de vida en niños y adolescentes con cardiopatías congénitas complejas, logrando que más de 85 % de recién nacidos afectados por esta problemática lleguen a la edad adulta (1).

Lo anterior implica orientar la atención al estudio de distintos aspectos relacionados con la calidad de vida de estas personas a lo largo de los años, que van más allá de su salud física y la sobrevivencia (2). En este aspecto es muy importante entender, cómo las afecciones cardíacas pueden incidir en el desarrollo neurológico de estos niños, con el fin de desarrollar estrategias de atención que permitan mitigar las posibles consecuencias a largo plazo (3).

En este aspecto, diferentes afectaciones en el desarrollo neurológico en la población de los niños con cardiopatías congénitas pueden ser causados por varios factores, como, por ejemplo, los biológicos relacionados con otros trastornos congénitos asociados con anomalías genéticas; factores funcionales, relacionados con un aporte deficitario de oxígeno y glucosa al cerebro durante y después de la gestación, causados por el defecto cardíaco; y los factores ambientales (4), donde se presentan como consecuencia de terapias e intervenciones quirúrgicas destinadas a corregir el defecto cardíaco, como las características

específicas de los ambientes familiares y escolares, por ejemplo, niveles de protección inadecuados que pueden agravar el retraso del neurodesarrollo de los niños y adolescentes (5).

Además, es necesario considerar factores como la prematuridad en el nacimiento, bajo peso al nacer y periodos de hospitalización superiores a dos semanas que, igualmente, afectan el curso normal de neurodesarrollo de estos niños (6).

Hasta el momento los estudios han identificado en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas complejas la presencia de un daño cognitivo medio, el deterioro en relaciones sociales y una disminución en habilidades de comunicación (7). Estas problemáticas van unidas a menudo a otras dificultades a nivel físico, ocasionando disminución en la calidad de vida y oportunidades de estudio y empleo. Aunque la eficiencia de los tratamientos actuales ha permitido a estos pacientes mejorar el pronóstico de su enfermedad, sigue existiendo el reto de proporcionarles apoyos psicosociales y educativos a lo largo de las etapas evolutivas, con el fin de mejorar las posibilidades de integración social y laboral y un mayor bienestar psicológico (8).

Considerando lo anterior, el presente estudio se orientó a indagar cómo se relaciona la presencia de cardiopatías congénitas con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil, mediante una revisión sistemática de literatura científica publicada en los últimos 5 años.

MÉTODO

La perspectiva metodológica se orientó bajo el enfoque cuantitativo, basada en la revisión sistemática de tipo bibliométrica, considerando los criterios que se desprenden desde la declaración PRISMA (2020) (9), teniendo en cuenta el planteamiento de las ecuaciones booleanas de búsqueda, que sirvieron para realizar la selección, análisis y categorización de los documentos relacionados en las publicaciones de revistas científicas que hacen parte del sistema abierto del conocimiento (open journal system OJS). La búsqueda fue realizada en bases de datos de suscripción como PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek.

La precisión de la búsqueda se centró en las variables de análisis denominadas: deterioro neurológico, neurodesarrollo, cardiopatías congénitas sin anomalías. La unidad muestral está compuesta por 36 investigaciones de las cuales, tomadas de fuentes primarias y secundarias, teniendo en cuenta la ventana de observación perteneciente a los últimos cinco años (2019-2022) de publicaciones tanto en español, inglés y portugués.

Crterios de inclusión

Los aspectos que se contemplaron en el proceso de inclusión se centraron en el análisis de los artículos publicados en los últimos cinco años, teniendo en cuenta que se abarcaran las variables de estudio planteadas. Se incluyeron estudios en español, inglés y portugués, debido a que son los idiomas que prevalecen en las publicaciones científicas y que condensan la información relacionada que sirve para generar los aspectos contributivos frente al desarrollo de la ciencia en el área temática de las cardiopatías congénitas.

Crterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que no son producto de los resultados de investigación, ensayos clínicos, documentos reflexivos, libros y capítulos de libros, así como otro material documental que no tenía en cuenta al menos una de las variables que contemplaron en este estudio investigativo.

Estrategias de búsqueda

Al iniciar el proceso de exploración de los documentos (10), este se centró en la búsqueda en las bases de datos, que previamente fueron seleccionadas de acuerdo con la pertinencia, aportaciones y publicaciones en el área temática de interés. Para ello, se incorporó las publicaciones científicas que se desarrollaron en los últimos cinco años, teniendo en cuenta los idiomas, español, inglés y portugués. Incluyendo dentro de este apartado las variables relacionales con las cardiopatías congénitas y su vinculación con los trastornos del neurodesarrollo.

Cuadro 1. Términos de búsqueda de la información

“Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “anomalía” and “cardiaca” or trastorno” or “neurodesarrollo” not = “adquiridas” “Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo” not discapacidad “Defecto cardiaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Cardiopathy” and “congenital” or “childhood” not “adults” “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired” “Síndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability “Heart defect” and “disorder” or “neuropsychological” not growth “Circulation” and “extracorporeal” or “deficits” or “neurological” not development “Malformations” and “Cardiac” or “biomedical” or “neurodevelopment” not “deterioration” “Cardiopatía” and “congénita” or = “infancia” not = “adultos” “anomalía” and “cardíaco” or “distúrbio” not = “adquirido” “Síndrome” and “genética” or “neurodesenvolvimento” not deficiência “Defeito cardíaco” and “distúrbio” or “neuropsicológico” not crescimento “Circulação” and “extracorpórea” or “Déficits” or “neurológico” not desenvolvimento “Malformações” and “Cardíaco” or “biomédico” or “neurodesenvolvimento” not “deterioração”

La respectiva búsqueda y selección de la información de los avances científicos reportados, se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, Science Direct, Web of Science y Refseek, mediante la utilización de los operadores booleanos en el planteamiento de las ecuaciones (Cuadro 2), que sirven para realizar un afianzamiento de la exploración bibliométrica que consolida el trabajo investigativo.

Cuadro 2. Ecuaciones de búsqueda

Bases de datos	Ecuaciones de búsqueda en las bases de datos
PubMed	“Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo” not discapacidad “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “anomalía” and “cardiac” or disorder” not = “acquired” “Circulation” and “extracorporeal” or “deficits” or “neurological” not development “Síndrome” e “genética” ou “neurodesenvolvimento” não deficiência “Defeito cardíaco” e “distúrbio” ou “neuropsicológico” não crescimento
Web of Science	“Síndrome” and “genético” or “neurodesarrollo”, not discapacidad “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired” “Malformations” and “Cardiac” or “biomedical” or “neurodevelopment” not “deterioration” “Cardiopatías” and “congenitas” or = “infantil” not = “adultos” “Síndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability
Springer	“Defecto cardíaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Cardiopathy” and “congenital” or “childhood” not “adults” “anomalía” and “cardiac” or disorder” not “acquired”
Refseek.	“Defecto cardíaco” and “trastorno” or “neuropsicológico” not crecimiento “Circulación” and “extracorporea” or “Deficits” or “neurológico” not desarrollo “Malformaciones” and “Cardiacas” or “biomédicos” or “neurodesarrollo” not “deterioro” “Syndrome” and “genetic” or “neurodevelopment” not disability “Heart defect” and “disorder” or “neuropsychological” not growth

Proceso de recopilación de datos

El procesamiento de los datos es realizado mediante metodología PRISMA (11), teniendo en cuenta que los procesos investigativos, permiten abarcar áreas de conocimiento en los cuales se identifican las variables de estudio que tienen una incidencia en la temática de intereses, buscando dar respuesta a la comunidad científica, partiendo de las características halladas en las contribuciones científica realizadas por los investigadores expertos en el tema. Por lo que desde las revisiones sistemáticas se realizan aportaciones en términos de avances en los conocimientos del personal vinculado al trabajo, así como para los pacientes y el personal de salud vinculado al trabajo.

Cuadro 3. Cruces de términos de búsqueda en las bases de datos

Cruses/ bases de datos	PubMed	Web of science	Springer	Total
Cardiopatías" and "congenitas" or = "infantil" not = "adultos"	338	1055	1173	2566
"anomalía" and "cardíaca" or trastorno" or "neurodesarrollo" not = "adquiridas"	878	101	1630	2609
"Síndrome" and "genético" or "neurodesarrollo" not discapacidad	2685	2651	1873	7209
"Defecto cardíaco" and "trastorno" or "neuropsicológico" not crecimiento	42	140	3762	3944
Total	3.943	3.947	8.438	16.328

Selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó teniendo en cuenta la ventana de observación de los últimos cinco años, teniendo en cuenta el cumplimiento de las variables estudiadas, posteriormente se eliminaron los estudios que se encontraban duplicados o que no cumplían con los criterios, adicionalmente se tuvo en cuenta las publicaciones que se encontraban a texto completo disponibles, eliminando los resúmenes y las notas de investigación (12).

Cuadro 4. Proceso de identificación, eliminación y selección de artículos.

Ecuación	Bases de datos	Sin filtro	Sin acceso	Revisiones/ incompletos/ duplicados	No cumplen Criterios	Selección
Cardiopatías" and "congenitas" or = "infantil" not = "adultos"	PubMed Web of science Springer	2566	1342	876	423	12
"anomalía" and "cardíaca" or trastorno" or "neurodesarrollo" not = "adquiridas"	PubMed Web of science Springer	2609	1735	1589	137	9
"Síndrome" and "genético" or "neurodesarrollo" not discapacidad	PubMed Web of science Springer	7209	5897	5267	5260	7
"Defecto cardíaco" and "trastorno" or "neuropsicológico" not crecimiento	PubMed Web of science Springer	3944	2654	2482	2474	8
Total		16.328	11.628	10.214	8294	36

Extracción de los datos

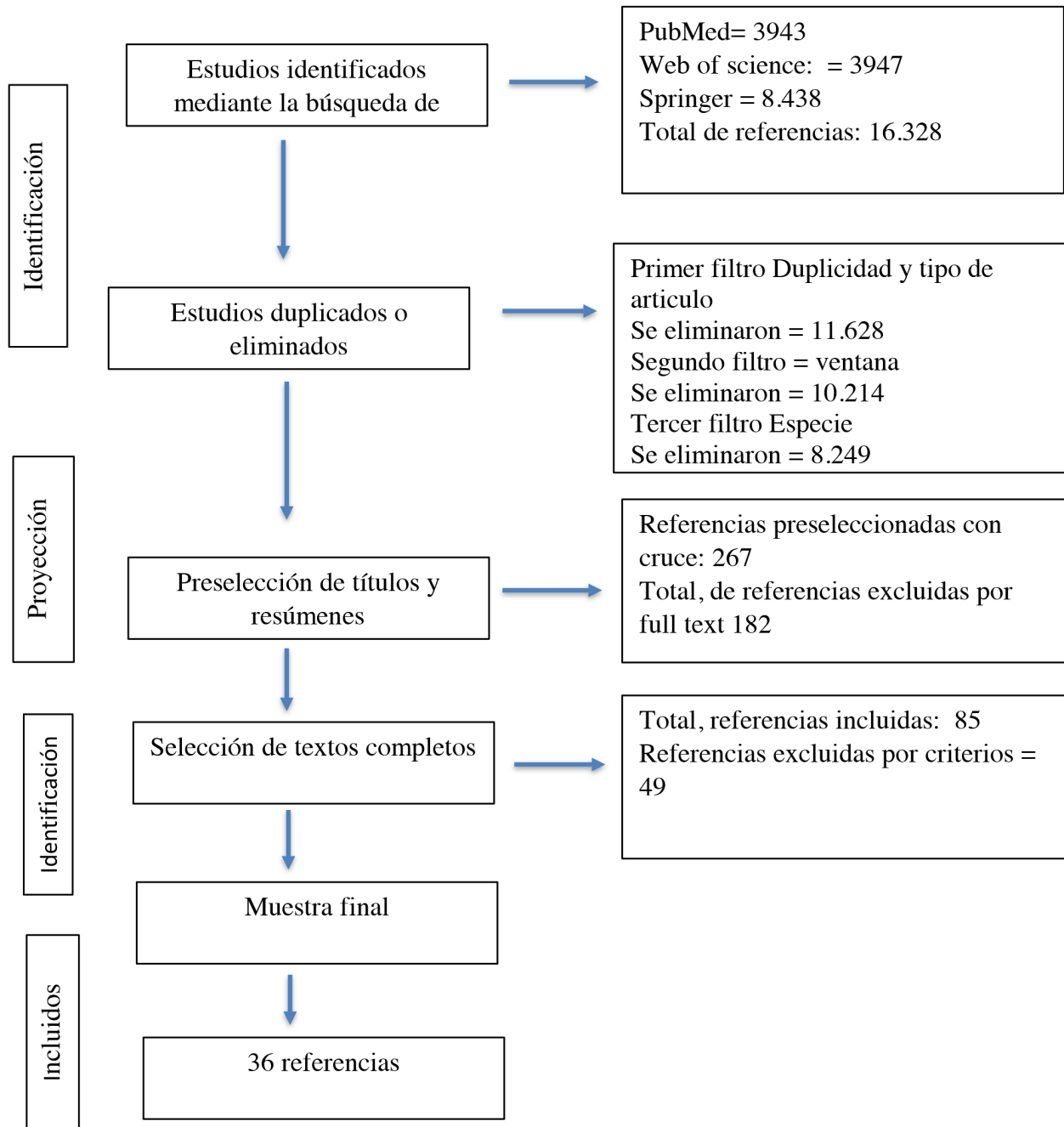


Figura 1. Flujograma del proceso de la selección de estudios.

RESULTADOS

Cuadro 5. Resultados obtenidos.

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
1	Congenital heart disease. Neurodevelopment. Outcomes. Intervention	Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease.	https://doi.org/10.1007/s40124-019-00189-2	Aproximadamente el 1-2% de todos los niños nacen cada año con CHD, por lo general pueden superar dificultades del desarrollo neurológico, como las alteraciones genéticas complejas, con algunas dificultades cerebrales	Springer	(13)
2	Congenital heart disease. Adult transition. Adaptive functioning. Neurodevelopmental. Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative	Adaptive Functioning in Adolescents with Congenital Heart Disease: Referred for Neurodevelopmental Follow-Up	https://doi.org/10.1007/s40817-022-00120-6	Desarrollo anormal del cerebro y asociados a problemas del neurodesarrollo en el niño en crecimiento con CHD dificultades que pueden mantenerse en el tiempo afectando la funcionalidad en el adulto a nivel cognitivo	Springer	(14)
3	Cardiac Neurodevelopmental Neurodevelopmental congenital	Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy	https://doi.org/10.1111/dmen.14251	Los jóvenes con cardiopatía presentaban problemas en el desarrollo del procesamiento de la información, rendimiento matemático, y dispositivos básicos de aprendizaje	Springer	(15)
4	Down syndrome. Intellectual disability, Health comorbidities, Psychiatric comorbidities, Receptive language ability, Cognitive outcomes	Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome	https://doi.org/10.1186/s11689-019-9306-9	La mayoría de las comorbilidades de salud, incluyendo los problemas cardiacos, no están asociadas con peores resultados cognitivos en el síndrome de Down, solo el autismo y la epilepsia mostraron asociación con retraso en el neurodesarrollo.	Springer	(16)
5	Psychobehavioural Adverse Events Developmental Encephalopathies	Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies	https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9	Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo abarcan un grupo de síndromes. Resistente con la infancia y las comorbilidades significativas del neurodesarrollo, la intervención con fármacos puede estar asociada con eventos adversos psicoconductuales y dificultades en la cognición y el sueño.	Springer	(17)
6	Neuroplacentology Neurodevelopmental congenital heart disease	Neuroplacentology in congenital heart disease: placental connections to neurodevelopmental outcomes	https://doi.org/10.1038/s41390-021-01521-7	Los niños con cardiopatía La mayoría tiene retrasos o trastornos del desarrollo neurológico, por ello es importante la función placentaria debido a que busca proteger el desarrollo del cerebro en el útero.	Springer	(1)
7	Neurodevelopmental neonatal congenital heart disease	Neuroimaging, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey	https://doi.org/10.1038/s41390-022-02063-2	La importancia de un seguimiento del desarrollo neurológico. Debido a las dificultades que presentan los niños con estas alteraciones, aunque se necesita una ruta clara de atención.	Springer	(18)
8	Congenital heart disease; neurodevelopmental; neuropsychological; developmental; evaluation; assessment	Neurodevelopmental evaluation for school-age children with congenital heart disease: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative	https://doi.org/10.1017/S1047951120003546	Los niños con problemas en el neurodesarrollo tienen dificultades como vulnerabilidades cognitivas, problemas de aprendizaje, motores y psicosociales	Springer	(19)
9	TSC1, TSC2, Rhabdomyoma, Neurodevelopmental disorders, TAND, Kidney lesions	The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort	https://doi.org/10.1186/s12916-022-02325-0	No se observaron diferencias significativas en la caracterización de la afectación cardíaca entre TSC1 y TSC2 La afectación cerebral se observó con mayor gravedad en pacientes con TSC2, caracterizada por una mayor prevalencia, en trastornos de la comunicación.	Springer	(20)
10	Neurodevelopmental near-infrared spectroscopy congenital heart disease in infancy	Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy	https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.09.007	Los lactantes sometidos a cirugía por cardiopatía congénita, el neurodesarrollo a los 2 años están afectados por las características articuladas con el paciente. Aunque comunicación receptiva parece estar influenciada por RSO2, el valor predictivo de NIRS sigue sin estar claro.	Springer	(21)
11	Pediatric cardiology; neurodevelopmental outcomes; congenital heart disease	The Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative: A new community improving outcomes for individuals with congenital heart disease	https://doi.org/10.1017/S1047951120003509	Las cardiopatías pediátricas y congénitas limitan el funcionamiento académico, adaptativo, conductuales y emocionales. Por tanto, la influencia en la calidad de vida de los adultos es importante	Springer	(22)

(continúa en página 797...).

Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 796).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
12	ACHD · Congenital heart disease · Brain volume · Brain imaging · Executive function	Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities	https://doi.org/10.1007/s11682-020-00424-1	La cardiopatía congénita es el defecto congénito más común y los pacientes corren el riesgo de sufrir un deterioro del desarrollo neurológico y del cerebro. Anormalidades dentro del rango normal (inteligencia Coeficiente: 97,74 (10,76).	Springer	(23)
13	Neonatal Neurodevelopmental Congenital Heart Disease	Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease	https://doi.org/10.3390/jacc.2018.02.068	En la investigación los 104 lactantes tuvieron seguimiento y se asoció con peores resultados motores a los bebés con cardiopatía congénita crítica, mientras que no se observó una asociación adversa entre los accidentes cerebrovasculares pequeños.	Springer	(24)
14	Congenital heart disease; neuropsychological outcome; infant; neurodevelopmental delay	Neurodevelopmental Outcomes after Congenital Heart Disease Surgery in Infancy: A 2-Year Serial Follow-Up	https://doi.org/10.3390/children8100911	La presencia de síndrome de lesión cerebral o edad gestacional influyó en el grado de retraso en el desarrollo, por lo tanto, la necesidad de detección temprana y rehabilitación temprana. Se enfatiza la intervención.	PubMed	(25)
15	Congenital heart disease · Hypoplastic left heart syndrome · Immaturity · Brain injury · Surgery	Antenatal and perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in congenital heart disease	https://doi.org/10.1007/s00246-020-02440-w	Factores innatos del paciente, como síndromes genéticos y parto prematuro, complicaciones postoperatorias juegan un papel más importante en la lesión neurológica que los factores perioperatorios. Dejan como resultados afectaciones neurológicas en el neurodesarrollo	PubMed	(26)
16	Copy number variant, Syndromic congenital heart disease, Chromosomal microarray analysis, Candidate gene	Copy number variant analysis for syndromic congenital heart disease in the Chinese population	https://doi.org/10.1186/s40246-022-09446-8	La importancia de los estudios en la población permitirá conocer las alteraciones que pueden presentarse en la población, el estudio de los fenómenos genéticos es de suma importancia y se pueden usar como ayudas diagnósticas para lograr detectar anomalías en el nacido vivo.	PubMed	(27)
17	Down syndrome, Encephalopathy, Immunotherapy, Cerebrospinal fluid, Regression	Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with down syndrome regression disorder	https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w	Este estudio reporta la presencia novedosa de anomalías en las pruebas de neurodiagnóstico en individuos con trastorno de regresión del síndrome de Down, lo que da crédito a este grupo de síndromas que pueden ser neurológicos y/o etiología neuroinmunológica.	PubMed	(28)
18	ASD, Autism, Cytokine, Chemokine, Lymphocytes, Immune system	Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment?	https://doi.org/10.1007/s12035-017-0822-x	Estudios recientes destacan un vínculo entre el trastorno inmunitario, su función y rasgos de comportamiento, anomalías inmunes, incluyendo inmunidad humoral y celular junto con anomalías anormalidades a nivel molecular. Síntomas conductuales.	PubMed	(29)
19	Congenital heart disease Neonates Cerebral autoregulation	Cerebral autoregulation in neonates with and without congenital heart disease	https://doi.org/10.4037/ajce2018672	Los neonatos preoperatorios con CHD tienen peores resultados de desarrollo y más complejos relacionados con deterioro neurológico por lo que requieren mayores controles.	PubMed	(30)
20	Congenital heart disease Cognition children	Congenital heart disease in school-aged children: Cognition, education, and participation in leisure activities	https://doi.org/10.1038/s41390-021-01853-4	Los niños en edad escolar con CHD experimentan déficits cognitivos, niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía de derivación cardiopulmonar siguen teniendo un mayor riesgo de déficits cognitivos, que afectan el resultado de la función cognitiva.	PubMed	(31)
21	Neurodevelopmental premature infants encephalopathy	Association between early cerebral oxygenation and neurodevelopmental impairment or death in premature infants	https://doi.org/10.1038/s41372-021-00942-w	Resultados Utilizando un umbral de corte para la hipoxia cerebral, los lactantes con NDI o muerte tuvieron una mayor duración de la hipoxia lo que conlleva a deterioros y daños neurológicos que afectan el aprendizaje.	PubMed	(32)
22	Neurodevelopmental Outcome, Growth Trajectories, Head Growth	Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease	https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.060	Al nacer los factores posnatales son predictores de deterioro de las capacidades intelectuales en la edad escolar. Temprano la identificación debe alertar a los médicos para que proporcionen intervenciones en la primera infancia para optimizar el desarrollo. Potencial.	PubMed	(33)

(continúa en página 798..)

Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 797).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/año
23	Birth asymmetry · Birth anthropometry · Brain injury · Neurodevelopment · Congenital heart disease	The effect of size and asymmetry at birth on brain injury and neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease	https://doi.org/10.1007/s00246-021-02798-5	El crecimiento fetal deficiente y asimétrico se ha asociado con lesiones cerebrales neonatales (BI) y peor desarrollo neurológico. El crecimiento, incluida la asimetría entre la cabeza y el cuerpo, que es común en TGA, no está asociado con una lesión cerebral o NDO. Tipo de lesión Parece jugar un papel más importante en NDO en CHD.	PubMed	(34)
24	Congenital heart disease Alterations Genomic	De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome	https://doi.org/10.1038/s41598-020-63928-2	Los sobrevivientes de enfermedades cardíacas congénitas (CHD), están en riesgo de sufrir una discapacidad del desarrollo neurológico se puede decir que tienen la tendencia a padecer fallas en el proceso de aprendizaje.	PubMed	(35)
25	Neurodevelopmental congenital heart disease disorders	Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: a study in patients with congenital heart disease	https://doi.org/10.1038/s41390-019-0667-2	Existe un sesgo sustancial por las puntuaciones bajas de CI y sobrestimar las altas. Este sesgo debe considerarse cuando las poblaciones en riesgo se evalúan con S-IQ. Es importante destacar que el sesgo se puede minimizar mediante el uso de una corrección fórmula para lograr determinar las alteraciones sufridas.	Web of Science	(2)
26	Neurodevelopmental congenital heart diseases machine-learning	Detecting neurodevelopmental trajectories in congenital heart diseases with a machine-learning approach	https://doi.org/10.1038/s41598-021-82328-8	Los niños con cardiopatía congénita en una evaluación neuropsicológica mostraron tendencias a padecer dificultades en los procesos de los dispositivos básicos de aprendizaje.	Web of Science	(36)
27	Neurodevelopmental disorders; CHD; attention-deficit/hyperactivity disorder; intellectual disability; autism	Prevalence of neurodevelopmental disorders in acutely referred sample of children with CHD	https://doi.org/10.1017/S1047951122001469	Los jóvenes con cardiopatía coronaria corren un mayor riesgo de sufrir trastornos del neurodesarrollo en comparación con los sanos. Estas afecciones están relacionadas con el proceso de intelectualización y desarrollo de habilidades cognitivas.	Web of Science	(37)
28	Congenital heart disease; neurodevelopment; infant; toddler; preschool; assessment; evaluation	Neurodevelopmental evaluation strategies for children with congenital heart disease aged birth through 5 years: recommendations from the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative	https://doi.org/10.1017/S1047951120003534	Los niños con cardiopatías congénitas tienen un alto riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo neurológico. Lo que se ve reflejado en los procesos de aprendizaje significativo y desarrollo de los procesos de comprensión.	Web of Science	(38)
29	Neurodevelopmental disorders, Chromosomal microarray, 14q11.2 microdeletion, Variants of unknown significance, PPP3CA, SYNDIG1	Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort	https://doi.org/10.1186/s13039-022-00623-z	Proporcionamos datos fenotípicos y datos genéticos de estos individuos para facilitar futuros esfuerzos de clasificación, y destacar dos pacientes con potencialmente Alteraciones patológicas. Nuestros resultados contribuyen a desentrañar el valor diagnóstico de las CNV raras.	Web of Science	(39)
30	Congenital heart disease; brain; cognition; MRI; dHCP	Individualized brain development and cognitive outcome in infants with congenital heart disease	https://doi.org/10.1093/braincomms/fab046	Los bebés con cardiopatías congénitas corren el riesgo de sufrir alteraciones del desarrollo neurológico, cuyos orígenes no están claros en la actualidad. La falta de oxígeno cerebral y el neurodesarrollo. Están articulados con volúmenes más pequeños de materia gris antes de la cirugía cardíaca.	Web of Science	(40)
31	Congenital heart disease; neurodevelopment; pediatric; care-directed program; parent mental health	The association between parent stress, coping and mental health, and neurodevelopmental outcomes of infants with congenital heart disease	https://doi.org/10.1080/10800929704920211896037	La relación entre la salud mental de los padres y los resultados cognitivos del niño que viene en CHD ayuda a informar modelos de atención psicológica para reducir la carga familiar y mejorar los resultados de los niños.	Web of Science	(41)
32	Congenital heart diseases; language assessment; BVL 4-12; episodic buffer; working memory	Toward a characterization of language development in children with congenital heart disease: A pilot study	https://doi.org/10.1080/0929704920191617261	Las cardiopatías congénitas (CC) tienen un riesgo de trastornos del neurodesarrollo que pueden conducir también lenguaje y habilidades de discriminación fonológica.	Web of Science	(42)

(continúa en página 799 ...).

Cuadro 5. Resultados obtenidos (viene de página 798).

N°	Cruces variables/ palabras claves	Título	DOI	Aportes	Base de datos	Autores/ año
33	Language development; neurodevelopmental impairment; brain growth; magnetic resonance imaging	Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease	https://doi.org/10.1093/brain/awz067	Las funciones cognitivas superiores son particularmente comunes, incluido el retraso en el desarrollo de la comunicación y la apraxia oral-motora. Eso sigue sin estar claro si el grado variable de retraso en el desarrollo cognitivo se refleja en la variabilidad en los patrones de crecimiento del cerebro.	Web of Science	(43)
34	Congenital Heart Disease Thalamus Subcortical Structures	Characterizing the Subcortical Structures in Youth with Congenital Heart Disease	http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6667	Este estudio reporta alteraciones morfológicas en jóvenes con cardiopatías congénitas en ausencia de volumen reducidos, lo que sugiere que el volumen por sí solo no es suficiente para detectar y explicar las diferencias neuroanatómicas	Web of Science	(44)
35	Congenital heart disease Language development Bayley-III MacArthur-bates communicative development inventories Early intervention	Language development in children with congenital heart disease aged 12e24 months	https://doi.org/10.1016/j.cjpn.2019.03.002	Los hallazgos indican una vulnerabilidad específica del resultado del lenguaje, especialmente en la expresión, habilidades cognitivas, en lugar de un deterioro cognitivo global en pacientes con afecciones cardíacas congénitas.	Web of Science	(45)
36	congenital heart disease neonates neonatal ischemic injury.	Brain and CSF volumes in fetuses and neonates with antenatal diagnosis of critical congenital heart disease: longitudinal mri study	http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6021	El volumen cerebral fetal total, la materia gris cortical y la materia blanca amielínica se correlacionaron positivamente con el total neonatal preoperatorio, entre los volúmenes cerebrales fetales y la lesión isquémica neonatal las imágenes del cerebro fetal tienen el potencial de proporcionar biomarcadores neurológicos.	Web of Science	(46)

CATEGORÍAS DE ANÁLISIS

Deterioro Neurológico

La anomalía funcional de algún área del cuerpo puede tener diversos orígenes y niveles de complejidad en el desarrollo de las funciones cerebrales y, por ende, en el deterioro neurológico (47). Uno de los factores que inciden significativamente en el deterioro neurológico son las cardiopatías congénitas complejas, sin embargo, en las últimas décadas se ha evidenciado una disminución significativa de la morbilidad de niños y adolescentes con esta patología, lo que significa un aumento de las esperanzas de vida en menores con esta patología (36).

Las alteraciones del desarrollo neurológico pueden estar relacionadas con factores biológicos, síndromes genéticos, el defecto cardíaco en sí, y las intervenciones quirúrgicas y terapias a las que han sido sometidos (48). Otro factor de riesgo determinante es la prematuridad (nacimiento previo a las 37 semanas), el bajo peso y los períodos de hospitalizaciones prolongadas atenúan el riesgo de complicaciones posoperatorias y los factores ambientales que se combinan con los biológicos y agravan el desarrollo neurológico del niño o adolescente (41).

Las características generales del desarrollo neurológico con cardiopatías congénitas son entre otras, un daño cognitivo medio, detrimento de las relaciones sociales, disminución de las habilidades comunicativas, trastornos del lenguaje, deterioro de las funciones ejecutivas, falta de atención y conducta impulsiva (49).

Neurodesarrollo

El neurodesarrollo comienza con la formación de neuronas, migración neuronal, proliferación de dendritas y espinas, sinaptogénesis, mielinización y apoptosis. Lo cual conduce, a su vez, al proceso del desarrollo del sistema nervioso (50).

La cardiopatía congénita unida a otras limitaciones físicas tiene como consecuencia en una población significativa de pacientes, limitaciones para acceder a estudios a los que puedan optar, condiciones especiales para desempeñar actividades laborales, y una disminución de la

calidad de vida (51). Los pacientes que padecen cardiopatía congénita moderada presentan mayor número de complicaciones neurológicas y los niños que presentan cardiopatía congénita compleja, en su mayoría no siguen un desarrollo neurológico normal (52).

Los programas de atención médica especializados dirigidos a la población de niños con cardiopatía congénita con riesgo de sufrir alteraciones neurológicas han transformado de forma significativa el pronóstico de estas enfermedades asegurando para ellos cierta calidad de vida al proporcionarle asistencia integral, apoyo psicosocial y autonomía económica para su integración social (53).

Cardiopatías Congénitas sin Anomalías

Existen en la mayoría de las cardiopatías congénitas, causa multifactoriales asociadas al ámbito genético; sin embargo, este es un aspecto que se viene estudiando a través de los expertos temáticos, sobre todo en aquellos casos que presentan una mutación de índole genética. Lo cual está asociado a que se presente a través de las generaciones siguientes por temas de descendencia, lo cual presenta una incidencia directa desde el punto de vista congénito, variando de esta forma en los diferentes tipos de cardiopatías que se puedan presentar (54).

Por otra parte, cabe mencionar que desde las variables explicativas, un aspecto relevante es el hecho de que muchas de ellas no presentan una sintomatología asociada y por lo tanto no reciben un tratamiento integral adecuado (55). Sólo en aquellos casos, donde la presencia de los síntomas es exacerbado y requieren de correcciones desde las intervenciones quirúrgicas, se ha hecho un estudio en el cual se requiere un proceso de seguimiento y acompañamiento desde el área de cardiología, siendo importante resaltar que las posibles complicaciones a mediano y largo plazo pueden alcanzar al 90 % de los infantes que son sometidos a estos tratamientos; por lo que en la vida adulta continúan las secuelas y la esperanza de vida es media, no comparable con la población general (56).

DISCUSIÓN

Existen varios tipos de cardiopatías congénitas, con diferente carácter evolución y pronóstico (57). Hay cardiopatías congénitas más comunes que otras. La causa, por la que una persona nace con esta afectación y otra no, es aún desconocida (58). Afortunadamente los avances médicos científicos y tecnológicos de las últimas décadas permiten realizar diagnósticos precoces, y, por tanto, abordar de manera temprana y oportuna esta patología lo cual se traduce en una mayor esperanza de vida para quienes tienen una cardiopatía congénita, del mismo modo que, el diseño de intervención terapéutica integral de acuerdo a cada caso permite el manejo de las dificultades asociadas al neurodesarrollo permitiendo entonces adaptar condiciones que faciliten, estimulen, y fortalezcan las debilidades asociadas a estas patologías, principalmente en el tipo de cardiopatías congénitas complejas (59).

Cada afección es diferente y su desarrollo y evolución depende de cada persona, circunstancias o hábitos, entre otros (60). A partir de los logros en materia de atención médica, actualmente, la mayoría de las cardiopatías congénitas son corregidas, permitiendo a los pacientes seguir con una vida normal, considerando, sin embargo, la necesidad de un adecuado seguimiento y evaluación constante de los aspectos físicos, como cognitivos y emocionales (61).

El nivel de complejidad de las cardiopatías congénitas, está directamente relacionado con las complicaciones neurológicas. Las cardiopatías congénitas leves se relacionan con una baja incidencia de este tipo de anomalías; en cuanto a cardiopatías congénitas moderadas, se asocian con un gran número de anomalías neurológicas, lo cual no permite a este tipo de pacientes lograr un desarrollo neurológico normal. En cuanto a los trastornos o síndromes genéticos y anomalías congénitas múltiples casi siempre se encuentran asociados con serios desajustes neurológicos (62).

Es importante resaltar que una alta eficacia de los tratamientos médico quirúrgicos ha permitido

mejorar de forma significativa el pronóstico de estas problemáticas (63). Sin embargo, en todo tipo de situaciones que están relacionadas con problemas a nivel de funcionamiento físico de nuestro cuerpo, es necesario asegurar que las consecuencias a nivel de salud mental e integración social y familiar sean atendidas y mitigadas de la mejor forma posible, con el fin de asegurar una óptima calidad de vida en cualquier tipo de circunstancias. En este orden de ideas, es obligatorio contar con un adecuado seguimiento durante todo el ciclo evolutivo del paciente, combinando una asistencia integral y apoyos psicosociales y educativos, con el fin de garantizar el acompañamiento para el logro de una autonomía económica y un mejor bienestar psicológico (64).

CONCLUSIONES

Las alteraciones del desarrollo neurológico están relacionadas con fenómenos biológicos, como anomalías de tipo genético (malformaciones), las dificultades cardíacas, el déficit de oxigenación en el cerebro en la gestación por detenciones en el aspecto cardiopulmonar. Los pacientes que nacen con una cardiopatía congénita padecen no solo de unas dificultades de orden orgánico médico sino, también, aspectos familiares y escolares relacionados con las capacidades de desarrollo del aprendizaje, las limitaciones en los procesos de desarrollo y la pérdida de habilidades metacognitivas y motoras no le permiten ajustarse adecuadamente dentro del marco de un óptimo desarrollo, esto debido a los daños neurológicos que pueden padecer. Es importante señalar que los padres siempre tendrán el deber de hallar los recursos favorables para desempeño de su hijo, por lo que se requiere de una atención multidisciplinaria en su paso por la infancia, adolescencia y adultez. El área escolar debe proporcionar un entorno adecuado a los procesos de aprendizaje.

Es importante señalar que los nacimientos prematuros antes del tiempo adecuado hacen parte de los factores de riesgo debido a que complejiza la situación del nacido vivo, siendo otro factor el peso del neonato ya que este debe estar por encima de 1 500 g, además de ello

los tiempos de hospitalización muy extendidos mayores a 45 días, que pueden estar relacionados con complicaciones posoperatorias en el neonato con cardiopatías.

REFERENCIAS

1. Leon RL, Mir IN, Herrera CL, Sharma K, Spong CY, Twickler DM, et al. Neuroplacentology in congenital heart disease: Placental connections to neurodevelopmental outcomes. *Pediatr Res.* 2022;91(4):787-794.
2. Ehrler M, Latal B, Polentarutti S, von Rhein M, Held L, Wehrle FM. Pitfalls of using IQ short forms in neurodevelopmental disorders: A study in patients with congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2020;87(5):917-923.
3. Sadhwani A, Wypij D, Rofeberg V, Gholipour A, Mittleman M, Rohde J, et al. Fetal Brain Volume Predicts Neurodevelopment in Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2022;145(15):1108-1119.
4. Mendoza-Sánchez V, Hernández-Negrete LE, Cazarez-Ortiz M, González E, Guido-Campuzano MA. Neurodesarrollo en niños con cardiopatía congénita a los 30 meses de edad. *Rev Mex Pediat.* 2019;86(4):143-146.
5. Mendoza-Carretero M, Ares-Segura S, Sáenz-Rico B. Dificultades en el neurodesarrollo con repercusión en el ámbito educativo en menores con cardiopatías congénitas: revisión sistemática. *Rev Esp Discapac.* 2019;7(2):43-53.
6. Meuwly E, Feldmann M, Knirsch W, von Rhein M, Payette K, Dave H, et al. Postoperative brain volumes are associated with one-year neurodevelopmental outcome in children with severe congenital heart disease. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-11.
7. White B, Rogers L, Kirschen M. Recent advances in our understanding of neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease. *HHS Public Access.* 2019;176(1):139-148.
8. Valentín-Rodríguez A. Cardiopatías congénitas en edad pediátrica, aspectos clínicos y epidemiológicos. *Rev Medica Electron.* 2018;40(4):1083-1099.
9. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(2):192.
10. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016;(xx):10-14.

11. Bravo-Toledo R. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *PLoS Med.* 2021;1-15.
12. Barrios-Serna K, Orozco-Núñez D, Pérez-Navas E, Conde-Cardona G. Nuevas recomendaciones de la versión PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Acta Neurol Colomb.* 2021;37(2):105-106.
13. Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, Peacock G, Gerdes M, Gaynor JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Evaluation and management a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2012;126(9):1143-1172.
14. Tan A, Semmel E, Rodrigues N, Bishop M, Ilardi D. Adaptive Functioning in Adolescents with Congenital Heart Disease Referred for Neurodevelopmental Follow-Up. *Pediatr Neuropsychol.* 2022:68-78.
15. Eagleson KJ, Gilmore L, Auld B, Hirst A, Johnson S, Stocker C, et al. Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy. *Dev Med Child Neurol.* 2019:1-7.
16. Startin CM, D'Souza H, Ball G, Hamburg S, Hithersay R, Hughes KMO, et al. Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in down syndrome. *J Neurodev Disord.* 2020;12(1):1-13.
17. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Psychobehavioural and Cognitive Adverse Events of Anti-Seizure Medications for the Treatment of Developmental and Epileptic Encephalopathies [Internet]. *CNS Drugs.* Springer International Publishing; 2022;36:1079-1111. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00955-9>
18. Feldmann M, Hagmann C, de Vries L, Disselhoff V, Pushparajah K, Logeswaran T, et al. Neuromonitoring, neuroimaging, and neurodevelopmental follow-up practices in neonatal congenital heart disease: a European survey. *Pediatr Res.* 2022:1-8.
19. Ilardi D, Sanz JH, Cassidy AR, Sananes R, Rollins CK, Ullman Shade C, et al. Neurodevelopmental evaluation for school-age children with congenital heart disease: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiol Young.* 2020;30(11):1623-1636.
20. Robinson J, Uzun O, Loh NR, Harris IR, Woolley TE, Harwood AJ, et al. The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort. *BMC Med.* 2022;20(1):1-19.
21. Simons J, Sood ED, Derby CD, Pizarro C. Predictive value of near-infrared spectroscopy on neurodevelopmental outcome after surgery for congenital heart disease in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):118-125.
22. Sood E, Jacobs JP, Marino BS. The Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative: A new community improving outcomes for individuals with congenital heart disease. *Cardiol Young.* 2020;30(11):1595-1596.
23. Naef N, Schlosser L, Brugger P, Greutmann M, Oxenius A, Wehrle F, et al. Brain volumes in adults with congenital heart disease correlate with executive function abilities. *Brain Imaging Behav.* 2021;15(5):2308-2316.
24. Peyvandi S, Chau V, Guo T, Xu D, Glass HC, Synnes A, et al. Neonatal Brain Injury and Timing of Neurodevelopmental Assessment in Patients With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1986-1996.
25. Song KJ, Kim MG, Ko EJ. Neurodevelopmental Outcomes after Congenital Heart Disease Surgery in Infancy: A 2-Year Serial Follow-Up. *Children.* 2021;8:9-11.
26. Barkhuizen M, Abella R, Vles JSH, Zimmermann LJI, Gazzolo D, Gavilanes AWD. Antenatal and Perioperative Mechanisms of Global Neurological Injury in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(1):1-18.
27. Li P, Chen W, Li M, Zhao Z, Feng Z, Gao H, et al. Copy number variant analysis for syndromic congenital heart disease in the Chinese population. *Hum Genomics.* 2022;16:1-22.
28. Santoro JD, Partridge R, Tanna R, Pagarkar D, Khoshnood M, Rehmani M, et al. Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with down syndrome regression disorder. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):1-14.
29. Gładysz D, Krzywdzińska A, Hozyasz KK. Immune Abnormalities in Autism Spectrum Disorder—Could They Hold Promise for Causative Treatment? *Mol Neurobiol.* 2018;55(8):6387-6435.
30. Nhu N, Ram K, Hodge F, Macey P. Cerebral autoregulation in neonates with and without congenital heart disease. *Am Assoc Crit Nurses.* 2018;27(5):410-416.
31. Spillmann R, Polentarutti S, Ehrler M, Kretschmar O, Wehrle FM, Latal B. Congenital heart disease in school-aged children: Cognition, education, and participation in leisure activities. *Pediatr Res.* 2021.
32. Katheria AC, Stout J, Morales AL, Poeltler D, Rich WD, Steen J, et al. Association between early cerebral oxygenation and neurodevelopmental impairment or death in premature infants. *J Perinatol.* 2021;41(4):743-748.
33. Nadine K, Heye KN, Rousson V, Knirsch W, Rn IB, Liamlahi R, et al. Growth and Intellectual Abilities of Six-Year-Old Children with Congenital Heart Disease Growth and intellectual abilities at six years in congenital heart disease Author affiliations: Child

- Development Center, University Children's Hospital, Zurich. *J Pediatr*. 2019;204:24-30.
34. Parekh SA, Cox SM, Barkovich AJ, Chau V, Steurer MA, Xu D, et al. The Effect of Size and Asymmetry at Birth on Brain Injury and Neurodevelopmental Outcomes in Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2022;43(4):868-877.
 35. Ji W, Ferdman D, Copel J, Scheinost D, Shabanova V, Brueckner M, et al. De novo damaging variants associated with congenital heart diseases contribute to the connectome. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11.
 36. Cainelli E, Bisiacchi PS, Cogo P, Padalino M, Simonato M, Vergine M, et al. Detecting neurodevelopmental trajectories in congenital heart diseases with a machine-learning approach. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-11.
 37. Loblein HJ, Vukmirovich PW, Donofrio MT, Sanz JH. Prevalence of neurodevelopmental disorders in a clinically referred sample of children with CHD. *Cardiol Young*. 2022;1-8.
 38. Ware J, Butcher JL, Latal B, Sadhwani A, Rollins CK, Brosig Soto CL, et al. Neurodevelopmental evaluation strategies for children with congenital heart disease aged birth through 5 years: Recommendations from the cardiac neurodevelopmental outcome collaborative. *Cardiol Young*. 2020;30(11):1609-1622.
 39. Lengyel A, Pinti É, Pikó H, Kristóf Á, Abonyi T, Némethi Z, et al. Clinical evaluation of rare copy number variations identified by chromosomal microarray in a Hungarian neurodevelopmental disorder patient cohort. *Mol Cytogenet*. 2022;15:1-13.
 40. Bonthron AF, Dimitrova R, Chew A, Kelly CJ, Cordero-Grande L, Carney O, et al. Individualized brain development and cognitive outcome in infants with congenital heart disease. *Brain Commun*. 2021;3(2):1-14.
 41. Roberts SD, Kazazian V, Ford MK, Marini D, Miller SP, Chau V, et al. The association between parent stress, coping and mental health, and neurodevelopmental outcomes of infants with congenital heart disease. *Clin Neuropsychol*. 2021;35(5):948-972.
 42. Sommariva G, Zilli T, Crescentini C, Marini A, Pilotto C, Venchiarutti M, et al. Toward a characterization of language development in children with congenital heart disease: A pilot study. *Child Neuropsychol*. 2020;26(1):1-14.
 43. Jakab A, Meuwly E, Feldmann M, Rhein M Von, Kottke R, O'Gorman Tuura R, et al. Left temporal plane growth predicts language development in newborns with congenital heart disease. *Brain*. 2019;142(5):1270-1281.
 44. Fontes K, Courtin F, Rohlicek C V, Saint-Martin C, Gilbert G, Easson K, et al. Characterizing the Subcortical Structures in Youth with Congenital Heart Disease. *Am J Neuroradiol*. 2020;41(8):1503-1508.
 45. Fourdain S, St-Denis A, Harvey J, Birca A, Carmant L, Gallagher A, et al. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):491-499.
 46. Claessens NHP, Khalili N, Isgum I, Ter Heide H, Steenhuis TJ, Turk E, et al. Brain and CSF volumes in fetuses and neonates with antenatal diagnosis of critical congenital heart disease: A longitudinal MRI study. *Am J Neuroradiol*. 2019;40(5):885-891.
 47. Liamlahi R, Latal B. Neurodevelopmental outcome of children with congenital heart disease. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2019:162:329-345.
 48. Claessens NHP, Algra SO, Ouweland TL, Jansen NJG, Schappin R, Haas F, et al. Perioperative neonatal brain injury is associated with worse school-age neurodevelopment in children with critical congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(10):1052-1058.
 49. Wotherspoon JM, Eagleson KJ, Gilmore L, Auld B, Hirst A, Johnson S, et al. Neurodevelopmental and health-related quality-of-life outcomes in adolescence after surgery for congenital heart disease in infancy. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(2):214-220.
 50. Calderon J, Bellinger DC, Hartigan C, Lord A, Stopp C, Wypij D, et al. Improving neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: Protocol for a randomised controlled trial of working memory training. *BMJ Open*. 2019;9(2):1-10.
 51. Seed M, Miller SP. A Life-Course Approach to the Neurodevelopmental Trajectory of Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2021;143(9):892-894.
 52. Cassidy AR, Butler SC, Briend J, Calderon J, Casey F, Crosby LE, et al. Neurodevelopmental and psychosocial interventions for individuals with CHD: A research agenda and recommendations from the Cardiac Neurodevelopmental Outcome Collaborative. *Cardiol Young*. 2021;31(6):888-899.
 53. Smith R, Nel H, Marais C, Kraaij R, Le Roux H, Scholtz E, et al. Neurodevelopmental evaluation and referral practices in children with congenital heart disease in central South Africa. *SA Hear*. 2019;16(4):12-14.
 54. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: Systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):33-42.
 55. Gonzalez VJ, Kimbro RT, Cutitta KE, Shabosky JC, Bilal MF, Penny DJ, et al. Mental health disorders in children with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2021;147(2).

56. Russell MW, Chung WK, Kaltman JR, Miller TA. Advances in the understanding of the genetic determinants of congenital heart disease and their impact on clinical outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6):1-15.
57. Saliba A, Figueiredo ACV, Baroneza JE, Afiune JY, Pic-Taylor A, Oliveira SF de, et al. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(3):279-288.
58. Rodrigues Moraes B, Bassi D, Magalhães dos Santos PH, Santos-de-Araújo AD, Vanin Alves de Souza Matias PH, Do Nascimento Calles AC. Desenvolvimento neuropsicomotor de crianças com cardiopatias congênitas. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2019;9(3):316-320.
59. Freire RMA de C, Tressoldi K de P, Frizzo RJ, Mori J de SM, Rafael DI, Pinto JM, et al. Possíveis fatores de risco para o desenvolvimento em crianças com cardiopatia congênita. *Res Soc Dev.* 2021;10(11):e83101119138.
60. De Assis NRG, Roberti BN, Carvalho L de S, Mendes LPB, Dias LGF, Marques L, et al. Cardiopatias congênitas e sua associação com o uso de antidepressivos na gestação: uma revisão sistemática. *Rev Eletrônica Acervo Saúde.* 2020;12(10):e4715.
61. Montis S, Sirigu D, Marini A, Lai A, Setti P, Camboni M, et al. L'ipnosi nell'ecocardiografia transesofagea. L'esperienza di un Centro di Cardiologia Pediatrica e delle Cardiopatie Congenite. *G Ital Cardiol.* 2019;20(11):651-657.
62. Almeida C, Duarte Y, Braz B, Conceição L, Moura G. Tipologia da cardiopatia congênita em bebês. *Rev Lib Accessum.* 2019;4(1):1-14.
63. Rodrigues PF, Cristhine A, Araujo G, Pereira AC, Larissa B, Viana A, et al. Cardiopatias na gestação : aspectos clínicos Heart diseases in pregnancy: Clinical aspects Cardiopatías en el embarazo: aspectos clínicos. *Rev Eletrônica Acervo Saúde.* 2020;12(11):1-8.
64. Zanini M. Treatment Evolution and the Impact of Pre-Surgical Predictors on Outcomes of Patients with Congenital Heart Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(2):420-421.

COVID-19 y cerebro fetal: afectación y secuelas

COVID -19 and fetal brain: Affectation and sequelae

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

RESUMEN

Introducción: Las infecciones virales en gestantes pueden resultar en trastornos neurológicos, por lo que es menester establecer si hay afectación del cerebro fetal por la COVID-19. **Objetivo:** establecer la relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación, y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo. **Material y métodos:** Se realizó revisión narrativa de la evidencia disponible vinculada a la relación de placenta y SARS-CoV-2, la fisiopatología del cerebro fetal y la afectación neuropsiquiátrica de las bases de datos PubMed, LILACS y Google Scholar, entre enero 1997-junio 2022. **Resultados:** Se revisaron 66 artículos con metodología, representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas. La revisión de la evidencia sobre COVID-19, y la afectación del sistema nervioso central (SNC) fetal establece que la intervillitis

histiocítica crónica y la necrosis del trofoblasto son factores de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, de transmisión vertical viral e infringir la barrera materno-fetal. La expresión cerebral fetal de receptores de proteína S sugieren una incursión cerebral fetal del SARS-CoV-2 en gestantes infectadas, con mayor vulnerabilidad durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Las infecciones durante los períodos críticos del neurodesarrollo fetal temprano aumentan la probabilidad de trastornos neurodegenerativos y neuroconductuales, incluido el autismo o los trastornos del espectro autista (TEA), enfermedades psiquiátricas en la descendencia. **Conclusión:** La evidencia respalda la posibilidad de establecer relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, neurodesarrollo fetal, autismo, embarazo.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.15>

ORCID: 0000-0002-3133-5183¹
ORCID: 0000-0001-9316-6365²
ORCID: 0000-0003-1924-7663³
ORCID: 0000-0003-4833-5160⁴
ORCID: 0000-0003-2184-0888⁵

¹MD Ph.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del Programa en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Academia Nacional de Medicina.

Recibido: 8 de agosto 2022
Aceptado: 5 de octubre 2022

²MD. 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.

³MD Ph.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología y Perinatología. Individuo de Número Academia Nacional de Medicina.

⁴MD. Especialista en Medicina Materno Fetal. Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

⁵MD. Especialista en Anatomía Patológica. Universidad Central de Venezuela.

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

SUMMARY

Introduction: *Viral infections in pregnant mothers can result in neurological disorders. Because of this, it is important to establish that there is fetal brain affection due to COVID-19. Objective: To establish a direct and indirect relationship between SARS-CoV-2 infection during pregnancy, and adverse results on perinatal neurological development, as much as psychological long-term results. Material and methods: A narrative review of available evidence linked to the placenta and SARS-CoV-2 relationship, fetal brain physiopathology, and neuropsychiatric affection was performed using PubMed, LILACS, and Google Scholar databases, on the time lapse between January 1997 to June 2022. Results: 66 studies with methodology, qualitative representability, and citation impact, according to the present research's objective, were reviewed. Evidence review over COVID-19 and fetal central nervous system (CNS), establishes that chronic histiocytic intervillitis and trophoblast necrosis are risk factors for placental infection by SARS-CoV-2, viral vertical transmission, and breach of the maternal barrier-fetal. Fetal brain expression of protein S receptors suggests fetal brain incursion of SARS-CoV-2 in infected pregnancies, especially during the second and third trimesters of pregnancy. Infections during critical periods of early fetal neurodevelopment have been shown to increase the likelihood of neurodegenerative and neurobehavioral disorders, including autism or autism spectrum disorders (ASDs), and psychiatric illnesses in offspring. Conclusion: Evidence supports the possibility to establish a direct and indirect relationship between SARS-CoV-2 infection during pregnancy, and adverse results on perinatal neurological development, as much as psychological long-term results.*

Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, fetal neurodevelopment, autism, pregnancy.*

INTRODUCCION

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 represento 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).

El SARS-CoV-2 es un virus ARN, grande, esférico y cubierto con un genoma de aproximadamente 30 kilobase (kb) de longitud. Existen cuatro proteínas estructurales principales que forman la columna vertebral del virus: la proteína espiga (S), proteína de la membrana (M), proteína de la envoltura (E) y proteína de la nucleocápside (N). La única proteína estructural, la proteína de espiga (S), que está presente en abundancia en la superficie del virus, juega un papel clave en su patogenicidad (3). La transmisión viral intrauterina es una de las complicaciones gestacionales más graves. Diferentes estudios clínicos epidemiológicos han revelado que las infecciones virales en madres embarazadas pueden resultar en trastornos neurológicos, anomalías que van desde encefalitis en el feto en desarrollo a enfermedades neuro progresivas y neurodegenerativas posnatales (4).

Aunque los estudios clínicos realizados hasta la fecha se han centrado principalmente en las consecuencias neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 en adultos no embarazados, se espera que solo en los Estados Unidos aproximadamente 71 412 mujeres embarazadas han sido infectadas con SARS-CoV-2 hasta diciembre de 2021 (5). Este número es probablemente más grande, ya que muchas pacientes experimentan sólo síntomas leves y otros incluso puede que no se hayan practicado pruebas diagnósticas. El SARS-CoV-2, al igual que sus predecesores, el SARS-CoV y el MERS-CoV, es altamente patógeno y letal, provocando cambios inflamatorios y vasculares en la placenta (6). Se sabe que los virus de ARN, principalmente de la familia Flaviviridae, son patógenos neurotrópicos. Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos hacer analogía con virus como el Zika y Citomegalovirus, aunque taxonómicamente sean diferentes al SARS-CoV-2, pueden inducir lesiones cerebrales graves durante la vida embrionaria-fetal.

En la infección por SARS-CoV-2, los pulmones no son los únicos órganos afectados. La placenta no es una excepción y existe una

creciente evidencia de que la infección por COVID-19 provoca lesiones en la misma. Curiosamente, a pesar de la creciente evidencia molecular y ultraestructural del SARS-CoV-2 en las placentas de madres positivas para COVID-19, los recién nacidos (RN) en su gran mayoría no han manifestado enfermedad inducida por el virus. No se ha informado de ningún efecto teratogénico de la infección por COVID-19. Existe un estudio de presentación de un caso (7), bien documentado de transmisión transplacentaria del virus, con manifestación clínica en el neonato, compatible con signos y síntomas neurológicos de la COVID-19.

Como en otras infecciones víricas, la infección materna no equivale a una infección placentaria. Asimismo, la evidencia de infección viral placentaria no garantiza la transmisión vertical intrauterina al feto (8). Se conoce que existe una replicación activa del virus en la placenta (8). 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 (9). Sin embargo, el mecanismo involucrado para evitar que este virus altamente infeccioso llegue al feto aún no está claro. Las posibilidades incluyen la interfase 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.

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. En vista de la importancia de todo lo referido anteriormente, la revisión narrativa de la evidencia realizada durante el presente trabajo se realizó con el objetivo de establecer la relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación, y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó revisión narrativa de la evidencia disponible vinculada a la relación de placenta y

SARS-CoV-2, la fisiopatología del cerebro fetal y la afectación neuropsiquiátrica de las bases de datos PubMed, LILACS y Google Scholar, entre enero 1997-junio 2022. Se encontraron 80 artículos, de los cuales se descartaron 14 a juicio de los autores por sesgos de validez interna, carecer de representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas. Se revisaron 66 artículos con metodología, representatividad cualitativa e impacto en citas bibliográficas, en concordancia con el objetivo del presente trabajo.

PLACENTA Y SARS-CoV-2

La placenta, órgano transitorio durante la gestación, se ha demostrado que puede ser afectada por este virus. 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 inter-velloso. 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 sincitiotrofoblasto y con escaso tejido conectivo dentro de la vellosidad. Ello explicaría la razón del mayor riesgo de infección vertical en el tercer trimestre de la gestación. En tal sentido, el sincitiotrofoblasto, así como las células *Natural Killer*, los macrófagos y los linfocitos ubicados en la interfaz materno-fetal formarán una defensa fuerte y controlada contra patógenos invasores (10-13).

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 RN contra el virus SARS-CoV-2 (14). Esta barrera inmunológica es clave contra la transmisión vertical de patógenos de la madre al feto, minimizando la probabilidad de que los coronavirus (CoV) colonicen la barrera que representa el sincitiotrofoblasto y este se transmita al feto. La transmisión materno-fetal de enfermedades virales puede ocurrir por vía transvaginal o por vía hematológica, y provocar

transmisión transplacentaria. En esta última, 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 así transmitirse al feto.

Los estudios realizados hasta el presente, 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 % (15,16). La coexistencia de intervillositis 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 (17).

En particular, cada vez hay mayor evidencia que el SARS-CoV-2 infecta a las células huésped diana, uniéndose al receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) de la membrana celular, facilitada por la serina proteasa transmembrana de proteína S de tipo II, (TMPRSS2) (18). TMPRSS2 es expresada débilmente en el endotelio veloso, no en la membrana sincitiotrofoblástica (19). 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 (18). 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 (20).

Durante el primer trimestre, las madres embarazadas infectadas con SARS-CoV-2 pueden transmitir el virus a través de la placenta al feto mediante transmisión vertical. No está claro lo que esto pueda causar en el desarrollo fetal o si el cerebro fetal es susceptible a la neuro invasión del SARS-CoV-2 (21). A pesar del hallazgo, 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 (22).

Los hallazgos patológicos de mal perfusión vascular materna (MVM) se ha descrito con más frecuencia en el grupo de mujeres negativas al SARS-CoV-2 (23,24). Aparte de un posible sesgo de selección en el grupo control, se ha discutido la ausencia de información sobre la concurrencia de patologías maternas propias de la gestación que puedan provocar lesiones histopatológicas de MVM similares a las provocadas por el SARS-CoV-2. También se ha reportado lesiones placentarias en mujeres asintomáticas (23,24). En modelos animales, las alteraciones endoteliales y trombóticas en la placenta se asocian con MVM y la consiguiente inflamación neural. Por lo tanto, los RN de gestantes infectadas con SARS-CoV-2 podrían tener inflamación neurológica similar antes del nacimiento (25).

FISIOPATOLOGÍA EN EL CEREBRO FETAL

Los estudios de cohorte en adultos, mostraron una alta incidencia de deterioro cognitivo moderado en pacientes post-COVID-19, superando el 50 % en todos los estudios que informaron prevalencia, variando del 54 % en una cohorte de pacientes consecutivos ingresados en el hospital con COVID-19 moderado a un 15 %-65 % en una cohorte de pacientes moderados a graves. Los dominios cognitivos más deteriorados fueron el deterioro de la memoria verbal inmediata y fluidez verbal semántica, síntomas neurológicos y déficits correlacionados con hipometabolismo frontoparietal en tomografía por emisión de positrones (PET) (26).

El embarazo puede ser ilustrado por tres etapas distintas: implantación, gestación y parto. El período gestacional neurológico se puede dividir en las ventanas temporales de placentación, neurogénesis, desarrollo de la barrera hematoencefálica funcional y nacimiento. La microglía, las células inmunitarias cerebrales locales, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo normal del cerebro y se ven afectadas por el entorno intrauterino, incluida la activación inmunitaria materna y los procesos inflamatorios.

Los interactores de proteína S recientemente identificados: ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1

se expresan abundantemente a lo largo del desarrollo del cerebro fetal desde el primer trimestre con picos de expresión alrededor del segundo y tercer trimestre del embarazo. Se ha demostrado que estos interactores se expresan principalmente en las neuronas o sus precursores. Se sugiere que ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 podrían desempeñar un papel en la patogénesis del SARS-CoV-2 en el cerebro fetal, provocando interrupción de la función neuronal (21).

Se desconoce, si el cerebro fetal expresa componentes celulares que interactúan con la espiga (proteína S) de los CoV, facilitando la fusión del virus y la membrana de la célula huésped. A su vez, los organoides cerebrales expresan niveles extremadamente bajos de ECA2, lo que deja una interrogante de cómo el SARS-CoV-2 invade las neuronas y posteriormente afectar el desarrollo neurológico fetal (27). Sin embargo, la expresión cerebral fetal de receptores de proteína S conocidos: ECA2, TMPRSS2, FURIN y otros noveles como ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 ya mencionados, sugieren una incursión cerebral fetal del SARS-CoV-2 en gestantes infectadas (21,28).

Los nuevos interactores ZDHHC5, GOLGA7 y ATP1A1 muestran una mayor coexpresión con las neuronas que con los precursores neuronales y los astrocitos fetales, mientras que ECA2 y TMPRSS2 se encuentran en niveles más bajos

en el tejido cerebral fetal, pero pueden activar directamente la microglía y aumentar el riesgo de enfermedades del neurodesarrollo de aparición tardía. Estos nuevos interactores podrían estar implicados directa o indirectamente en la patogénesis provocada por el SARS-CoV-2 a nivel del cerebro fetal desde el primer trimestre, pero mayormente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (21,28,29) (Figura 1).

Todos los virus tienden a provocar similares reacciones proinflamatorias por citoquinas en el huésped infectado, en el caso de las embarazadas es la activación inmune materna (MIA por sus siglas en inglés). La MIA produce importantes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IL6, TNF α , IL10 e IL1 β) encontradas en el cerebro fetal, que podrían explicar ciertas patologías psiquiátricas (30). La fuente de citoquinas en el cerebro no se limita a las células inmunitarias locales, también incluye células inmunitarias que migran al cerebro guiada por la secreción de quimiocinas (CXCL10, CCL4, CCL5, CCL2, CXCL8) (31). Las anomalías de comportamiento causadas por MIA en la descendencia, no ha podido revertirse mediante el bloqueo de TNF- α durante la tormenta de citoquinas (32). Por consiguiente, incluso en ausencia de la transmisión vertical e infección viral fetal o síntomas maternos graves por la COVID-19, la infección materna puede causar otros efectos dañinos en el RN, como esta

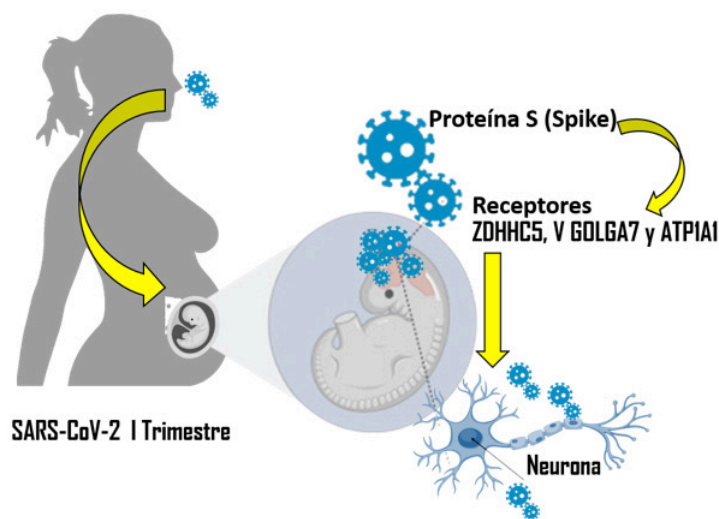


Figura 1. Receptores en neuronas fetales a la proteína S a partir del I trimestre.

reportado con la infección por VIH (33), al presentar marcadores de inflamación elevados atribuidos a la respuesta inflamatoria materna y la viremia por el SARS-CoV-2. En respuesta a la infección durante el embarazo, la MIA y la inflamación causante, la infección placentaria puede desencadenar una respuesta inflamatoria fetal (34,35), que da lugar a daños multiorgánicos y predisposición a consecuencias negativas, con un espectro de resultados adversos para el desarrollo neurológico a corto y largo plazo en los infantes (36,37).

Recientemente se demostró que la neuropilina-1 (NRP-1), un miembro de una familia de proteínas catalíticas y de señalización, sirve como factor de entrada y potenciador de 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 el SNC (38). En el feto la expresión del gen NRP-1 puede asegurar la morfogénesis apropiada del eje hipotalámico-hipofisario, especialmente el núcleo paraventricular del hipotálamo y prevenir el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Estos datos pueden ser relevantes en relación con los posibles efectos deletéreos a nivel del cerebro (39-41).

La proteína S es una glicoproteína de superficie que interactúa con el receptor de la ECA2 para entrar en las células diana. La infección requiere que el dominio de unión al receptor (RBD) S1 se una al receptor de la célula huésped, y que el sitio S2 sufra una escisión proteolítica por la furina proteasa y/o la TMPRSS2 (42). La mayoría de los tejidos del cuerpo humano expresan ECA2, y la expresión más alta ocurre en las células epiteliales del pulmón. En el cerebro, ECA2 se expresa solo en el endotelio y en las células del músculo liso vascular, lo que sugiere que la infección de las neuronas requiere rutas de entrada alternativas (43). Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede usar receptores alternativos como CD209L para la infección y la patogénesis (44,45), utiliza el receptor celular NRP-1 para invadir el epitelio del bulbo olfatorio (21,38).

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.

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 incluido el cerebro, también podrían ser vulnerables a la COVID-19 (25,27,40-48). Recientemente, se comprobó que los organoides cerebrales se infectaron con SARS-CoV-2 proporcionando la primera evidencia de neurotropismo en cultivos *in vitro* (47). Los organoides de las neuronas, los astrocitos y el plexo coroideo son un blanco del SARS-CoV-2, causando una infección productiva. Este provoca cambios metabólicos de las neuronas infectadas y vecinas con anomalías *tau* que induce muerte celular en los organoides y en el plexo coroideo cerebral provocando daños y deficiencia de la función celular y la barrera hematoencefálica (21,49-51).

El citoesqueleto, que es una red intrincada en las células eucariotas, 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 como los filamentos de actina (AF), microtúbulos (MT) y filamentos intermedios (IF). Existe una teoría (27), de cómo la red del citoesqueleto del huésped regula la infección por SARS-CoV-2, pudiendo contribuir a generar nuevas estrategias para controlar la infección y disminuir el daño patológico relacionado con este virus. Teniendo en cuenta que los trastornos del neurodesarrollo y el daño del tracto respiratorio causado por los SARS-CoV-2 son dependientes de los MT, es interesante estudiar por qué y cómo los CoV alteran la homeostasis de los MT en las células infectadas (27).

AFECTACIÓN NEURO-PSIQUIÁTRICA

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 (21). Recientemente se publicó un caso,

donde se reportó complicaciones neurológicas transitorias en un recién nacido de madre infectada con la COVID-19, lo que sugiere que el cerebro fetal podría ser vulnerable a esta enfermedad (7).

Se ha reportado consistentemente, que las infecciones durante los períodos críticos del neurodesarrollo temprano en el útero gestante aumentan la probabilidad de trastornos neurodegenerativos y neuroconductuales, incluido el autismo o los trastornos del espectro autista (TEA) en la descendencia (37,52,53).

Hay muchos factores que contribuyen al TEA, incluyendo mutaciones de un solo gen (SNP), polimorfismos y variantes comunes de efectos menores (54). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TEA afecta aproximadamente a 1 de cada 100 niños en todo el mundo o 100/10 000 (rango: 1,09/10 000 a 436,0/10 000) (55,56). Las neuronas neocorticales se forman en la corteza humana durante el embarazo temprano a partir de la semana 18 de gestación (57), y se ha encontrado que varones y hembras tienen diferentes transcriptomas cerebrales, especialmente durante el desarrollo (58). Se supone que los trastornos del neurodesarrollo, como el autismo, comienzan entre los primeros meses y el término medio del desarrollo cortical fetal (59).

Las diferencias de género en la severidad y prevalencia de diferentes infecciones virales es un factor de confusión en la determinación de los resultados de las respuestas inflamatorias (60). Estas discrepancias podrían explicarse por variaciones de género en las respuestas placentarias a MIA inducida por patógenos, la anatomía del cerebro fetal y su función, y características especiales de las células inmunitarias (61,62). Los fetos femeninos son más resistentes al estrés intrauterino y que en el feto masculino la homeostasis inmunológica de la descendencia se ve particularmente afectada por la MIA (63). Este dimorfismo sexual añade complejidad a los resultados neurológicos. Los varones han demostrado ser más susceptibles a TEA, al Trastorno de Atención e Hiperactividad (TDAH), esquizofrenia y trastorno bipolar que las mujeres (64).

La MIA provocada por la tormenta de citoquinas, 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 (37), trastornos del estado de ánimo, como depresión y trastorno afectivo bipolar (65), y aumenta la susceptibilidad de los individuos a la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales que pueden desencadenar neuro o psicopatología a futuro, TEA y esquizofrenia (28,32,65-68). La IL-6 e IL-17a, parecen desempeñar un papel fundamental en los trastornos del comportamiento. Los efectos de IL-6 e IL-17a pueden atenuarse por la IL-10 proveniente de la madre. Mientras que la sobreexpresión de IL-10 en ausencia de un daño inflamatorio, está vinculada con déficits en el aprendizaje espacial y asociativo. La sobreexpresión transgénica de IL-10 en la MIA al final del embarazo redujo el desarrollo de anomalías del comportamiento similares a la esquizofrenia (32).

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 TDAH (41,68-70). En estudios experimentales en roedores, así como en primates, la exposición a las gestantes a factores estresantes o mediante simulación del efecto de un factor estresante mediante la aplicación de una dosis de dexametasona, conduce a una disminución del volumen total del hipocampo. Se cree que el hipocampo está involucrado en la memoria y el aprendizaje, por lo tanto, la disminución del volumen es un factor de riesgo importante para la psicopatología (41,68-70).

Al examinar los datos, existen numerosos estudios que demuestran el beneficio neonatal del uso de corticosteroides (dexametasona, betametasona) para la madurez pulmonar en recién nacidos prematuros. 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 en las pacientes con COVID-19 son generalmente elevadas (68-71). Se ha planteado que la sobreexposición a los glucocorticoides puede afectar negativamente a los mecanismos de angiogénesis placentaria (71). Esto nos plantea si pudiera ser un factor

modulador en posibles consecuencias cerebrales o neuroconductuales a futuro para el recién nacido, a parte de los efectos de la COVID-19 ya mencionados, que deberán evaluarse mediante estudios apropiados. No se debe olvidar, que se ha descrito la presencia de SARS-CoV-2, en la placenta de pacientes asintomáticas para la COVID-19 (72-75). Por tanto, se plantea la duda del alcance real de los posibles efectos cerebrales

fetales a corto, mediano y largo plazo al no poderse incluir en los estudios pacientes asintomáticas o sintomáticas leves-moderadas en las que no se realizó alguna prueba diagnóstica.

En síntesis, la evidencia respalda la posibilidad de establecer relación directa e indirecta entre la infección por SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo (Figura 2).

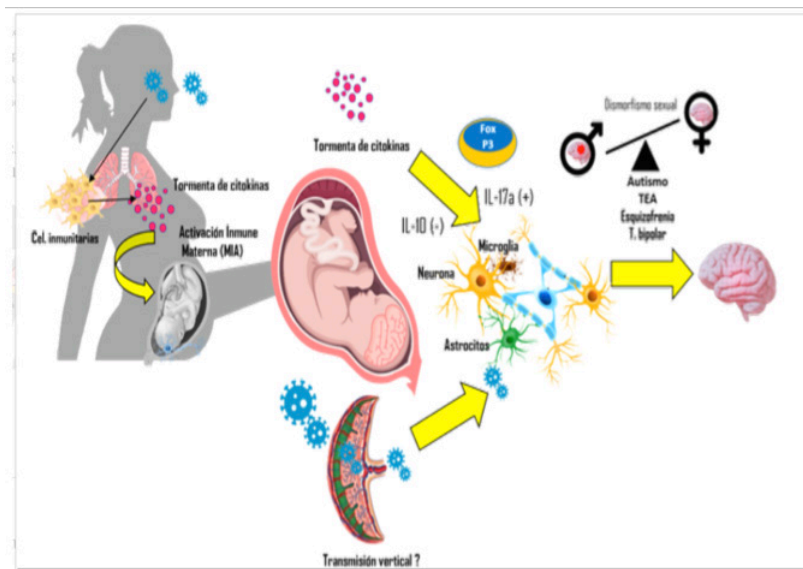


Figura 2. Relación del SARS-CoV-2 durante la gestación y resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a corto, mediano y largo plazo.

CONCLUSIONES

La revisión de la evidencia sugiere que el SARS-CoV-2 por diferentes vías de receptores a nivel del sistema nervioso central fetal y la MIA, pudiera aumentar el riesgo de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en los niños nacidos de madres positivas, asintomáticas o no, para COVID-19, con efectos persistentes en el cerebro inmaduro. Dada la cronología y la trayectoria del neurodesarrollo humano, es de considerar la afectación significativa en la neurogénesis cortical, afectando la arquitectura de la corteza, crecimiento cognitivo y comportamiento social. Ante la evidencia de presencia del virus SARS-

CoV-2, en la placenta de mujeres asintomáticas para la COVID-19, está presente la duda del alcance real de los posibles efectos cerebrales.

Dado que los trastornos del neurodesarrollo no se manifiestan hasta la niñez tardía o adolescencia, se justifican la realización de estudios que comparen controles sanos con gestantes que presentaron COVID-19 asintomática, leve, moderada y grave, debiendo diseñarse sistemáticamente para determinar si la pandemia dará lugar a un aumento del diagnóstico de estas enfermedades.

Se han reportado diferentes lesiones histopatológicas que son un factor de riesgo de infección placentaria por SARS-CoV-2, así

como de transmisión vertical viral, que puede infringir la barrera materno-fetal provocando el hallazgo más significativo como la MVM (2). La infección por SARS-CoV-2 no solo podría causar efectos nocivos en la madre sino también en el feto (3). El cerebro fetal durante el segundo y tercer trimestre del embarazo podría ser más vulnerable a la infección por el SARS-CoV-2, aunque estudios demuestran que se puede afectar en el primer trimestre por diferentes vías. (4) El SARS-CoV-2 podría conducir indirectamente a resultados adversos del desarrollo neurológico perinatal y psicológico a largo plazo.

Tenemos una necesidad urgente de continuar con más estudios sobre el tema de la afectación de la placenta y el cerebro por el SARS-CoV-2 y las posibles consecuencias cognitivas de la COVID-19 sobre los fetos y recién nacidos a largo plazo, ya que actualmente no hay pruebas suficientes en la literatura. Esta desazón causada la podríamos observar a futuro en las próximas décadas, por lo que urge la protección a las embarazadas y ser referencia importante en la historia clínica.

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 [consultado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
3. Malik Y. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays. Malays J Pathol.* 2020;42(1):3-11.
4. Scola G, Duong A. Prenatal maternal immune activation and brain development with relevance to psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2017;346(1):403-408.
5. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Rastreador de datos del COVID de los CDC. Atlanta (GA): CDC [Internet]; 2022 [consultado 02 de junio de 2022]; Disponible en: <https://espanol-covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-birth-infant>.
6. 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.
7. 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.
8. Robbins J, Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15(1):36-43.
9. Algarroba G, Rekawek P, Vahanian S, Khullar P, Palaia T, Peltier M, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):275-278.
10. Demir R, Kosanke G, Kohlen 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.
11. Cross J, Nakano H, Natale D, Simmons D, Watson E. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation.* 2006;74(7):393-401.
12. 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.
13. Montoya J, Remington J. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-566.
14. 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.
15. 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.
16. 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(1):104447.
17. Schwartz D, 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. *Viruses.* 2020;12(11):1308.
18. 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(1):783.
19. 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.
20. Bloise E, Zhang J, Nakpu J, Hamada H, Dunk CE, 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.
 21. 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.
 22. Pringle KG, 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.
 23. Debelenko L, Katsyv 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Dement*. 2022;18(5):1047-1066.
 27. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, 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.
 28. Pistollato F, Petrillo M, Clerbaux LA, Leoni G, Ponti J, Bogni A, et al. Effects of spike protein and toxin-like peptides found in COVID-19 patients on human 3D neuronal/glia model undergoing differentiation: Possible implications for SARS-CoV-2 impact on brain development. *Reprod Toxicol*. 2022;111(1):34-48.
 29. Chagas L, Sandre P, De Velasco P, Marcondes H, Ribeiro E, Ribeiro N, et al. Neuroinflammation and brain development: possible risk factors in COVID-19-infected children. *NeuroImmuno Modulation*. 2021;28(1):1-7.
 30. Meyer U, Feldon J, Yee B. A review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009;35(5):959-972.
 31. Sui Y, Stehno-Bittel L, Li S, Loganathan R, Dhillon N, Pinson, D, et al. CXCL10-induced cell death in neurons: Role of calcium dysregulation. *Eur J Neurosci*. 2006;23(4):957-964.
 32. Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Consequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring. *Front Immunol*. 2022;13:816619.
 33. 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.
 34. Cardenas I, Means R, 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.
 35. Gantert M, Been J, Gavilanes A, Garnier Y, Zimmermann L, Kramer B. Chorioamnionitis: A multiorgan disease of the fetus? *J Perinatol*. 2010;30(Suppl):S21-30.
 36. Goldenberg R, Hauth J, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-1507.
 37. Al-Haddad B, 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.
 38. 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.
 39. Davies J, Randeve HS, Chatha K, Hall M, Spandidos DA, Karteris E, et al. Neuropilin1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID19. *Mol Med Rep*. 2020;22(5):4221-4226.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger 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.e8.
 43. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637.

44. Jeffers S, Tusell S, Gillim-Ross L, Hemmila E, Achenbach J, Babcock G, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(44):15748-15753.
45. Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong WP, Schwartz O, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol*. 2004;78(11):5642-5650.
46. 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(1):e20202135.
47. Jacob F, Pather S, Huang WK, Zhang F, Wong SZH, 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):937-950.e9.
48. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, Kellner MJ, Paul D, Carter AP, 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.
49. Knofler M, Pollheimer J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: A particular focus on Wnt signaling. *Front Genet*. 2013;4(1):190
50. Zhao Y, Huang B, Ma H, Shang Y, Xiu N, 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*. 2020;3(1):24-32.
51. Abbas A, Lobna Ahmed L, Amera S, Elsamman S, Refai A, Fathy S, et al. COVID-19 and hydatidiform mole. *Am J Reprod Immunol*. 2020;84(5):e13310.
52. Ganguli S, Chavali PL. Intrauterine Viral Infections: Impact of inflammation on fetal neurodevelopment. *Front Neurosci*. 2021;15(1):771557.
53. Jash S, Sharma S. Pathogenic Infections during pregnancy and the consequences for fetal brain development. *Pathogens*. 2022;11(2):193.
54. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018;392(10146):508-520.
55. Wiśniowiecka-Kowalik B, Nowakowska B. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder-current evidence in the field. *J Appl Genet*. 2019;60(1):37-47.
56. Organización Mundial de la Salud. Autismo. Ginebra, Suiza: OMS [Internet]; 2022 [consultado 12 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>.
57. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778-790.
58. Loo L, Simon J, Xing L, McCoy E, Niehaus J, Guo J, et al. Single-cell transcriptomic analysis of mouse neocortical development. *Nat Commun*. 2019;10(1):134.
59. Weickert C, Elashoff M, Richards A, Sinclair D, Bahn S, Paabo S, et al. Transcriptome analysis of male-female differences in prefrontal cortical development. *Mol Psychiatry*. 2009;14(6):558-561.
60. State M, Šestan N. The Emerging Biology of Autism Spectrum Disorders. *Science*. 2012;337(6100):1301-1303.
61. Mallard C, Tremblay ME, Vexler Z. Microglia and neonatal brain injury. *Neuroscience*. 2019;405(1):68-76.
62. Bordt E, Shook L, Atyeo C, Pullen K, De Guzman R, Meinsohn MC, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune responses. *Sci Transl Med*. 2021;13(617):eabi7428.
63. Mir I, White S, Brown L, Heyne R, Rosenfeld C, Chalak L. Autism spectrum disorders in extremely preterm infants and placental pathology findings: A matched case-control study. *Pediatr Res*. 2021;89(7):1825-1831.
64. Goldenberg R, Andrews W, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert A, Hauth J. The Alabama Preterm Birth Project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(3):792-796.
65. Werling D. The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder. *Biol Sex Differ*. 2016;7(1):58.
66. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772-777.
67. Patterson P. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res*. 2009;204(2):313-321.
68. Figueiredo C, Fontes-Dantas F, da Poian A, Clarke J. SARS-CoV-2-associated cytokine storm during pregnancy as a possible risk factor for neuropsychiatric disorder development in post-pandemic infants. *Neuropharmacology*. 2021;201(1):108841.
69. 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.
70. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity

COVID-19 Y CEREBRO FETAL

- in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538-3544.
71. Barker D, Thornburg K. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: A review. *Placenta.* 2013;34(10):841-845.
72. Ferraiolo A, Barra F, Kratochwila C, Paudice M, Vellone VG, Godano E, et al. Report of Positive Placental Swabs for SARS-CoV-2 in an Asymptomatic Pregnant Woman with COVID-19. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(6):306.
73. Wong Y, Khong T, Tan G. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):94.
74. Shende P, Gaikwad P, Gandhewar M, Ukey P, Bhide A, Patel V, et al. Persistence of SARS-CoV-2 in the first trimester placenta leading to transplacental transmission and fetal demise from an asymptomatic mother. *Hum Reprod.* 2021;36(4):899-906.
75. González M, Troncoso F, Escudero C. SARS-CoV-2 (COVID-19) en gestación y placenta: una revisión narrativa sobre el estado del arte. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2021;86(4):425-432.

Inmunodeficiencia y autoinmunidad en pacientes con la infección por COVID-19. Dos caras de una misma moneda

Immunodeficiency and autoimmunity patients with COVID-10 infection.

Two faces of the same coin

Jenny V Garmendia^{1a}, Alexis García^{2b}, Claudia Valentina De Sanctis^{3a*}, Marián Hajduch^{4a},
Juan Bautista De Sanctis^{5a*}

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad médica compleja y heterogénea, es producida por el SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2). SARS-CoV-2 es un virus de ARN similar a los virus SARS-CoV y MERS-CoV. La COVID-19 es una enfermedad predominantemente respiratoria, pero puede involucrar a múltiples sistemas. Aunque puede ser asintomática o producir pocos síntomas en la mayoría de los pacientes infectados, un 20 % de los afectados cursa con enfermedad grave o incluso fatal con insuficiencia respiratoria y fallo de múltiples órganos. La eliminación del SARS-CoV-2 requiere una respuesta inmunitaria innata y adaptativa efectiva, destacando la importancia de los interferones, los receptores

semejantes a Toll, el complemento sérico, la respuesta de los linfocitos T y la formación de anticuerpos neutralizantes contra el virus. En una proporción importante de pacientes con COVID-19 severa se ha descrito la presencia de inmunodeficiencias primarias (especialmente en la vía de los interferones y señalización de los linfocitos T). También se han reportado autoanticuerpos contra diversas proteínas inmunomoduladoras (citocinas, anti-interferones, quimiocinas, complemento y proteínas de superficie celular), anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos, así como la aparición de enfermedades autoinmunes en la fase de convalecencia. Por otra parte, la inmunodeficiencia y la autoinmunidad son responsables del escape viral y de la COVID-19 prolongada.

Palabras clave: SARS-CoV-2, autoinmunidad, inmunodeficiencia primaria, autoanticuerpos, inmunodeficiencia adquirida.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.16>

ORCID: 0000-0002-4977-1899¹

ORCID: 0000-0002-2354-0160²

ORCID: 0000-0003-7864-7379³

ORCID: 0000-0002-4834-908X⁴

ORCID: 0000-0002-5480-4608⁵

¹Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Facultad de Medicina y Odontología. Instituto Checo de Tecnología Avanzada e Investigación (Catrin). Universidad de Palacky. Olomouc. República Checa.

Recibido: 5 de septiembre 2022

Aceptado: 26 de septiembre 2022

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

^{*}Pasante del Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Afiliación actual post grado en neurociencias, King's College, Londres.

Autor de correspondencia: Dr. Juan Bautista De Sanctis. Instituto de Medicina Molecular y Traslacional. Facultad de Medicina y Odontología. Instituto Checo de Tecnología Avanzada e Investigación (Catrin). Universidad de Palacky. Olomouc. República Checa. Correo electrónico juanbautista.desanctis@upol.cz

SUMMARY

Coronavirus disease 19 (COVID-19), is a complex and heterogeneous medical entity. It is caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). SARS-CoV-2 is an RNA virus similar to the SARS-CoV-1 and MERS-CoV viruses. COVID-19 disease is predominantly respiratory, but it can involve multiple systems. Although it may be asymptomatic or produce few symptoms in most infected patients, 20 % of those affected have severe or fatal disease with respiratory or/and multiple organ failure. The elimination of SARS-CoV-2 requires innate and adaptive immune responses, highlighting the importance of interferons, Toll-like receptors, serum complement, the response of T lymphocytes, and the formation of neutralizing antibodies against the virus. In a significant proportion of patients with severe COVID-19, the presence of primary immunodeficiencies (especially in the interferon pathway and T-lymphocyte signaling) has been described. Autoantibodies against various immunomodulatory proteins (cytokines, especially anti-interferons, chemokines, complement, and cell surface proteins), and antinuclear and antiphospholipid antibodies have also been reported. Autoimmune diseases can appear in the convalescent phase. Immunodeficiency and autoimmunity are responsible for viral escape and prolonged COVID.

Keywords: SARS-CoV-2, autoimmunity, primary immunodeficiency, autoantibodies, secondary immunodeficiency.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), una entidad médica compleja y heterogénea, es producida por el SARS-CoV-2 (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2). Este coronavirus β (virus de ARN, no segmentado, de sentido positivo y con envoltura) guarda una homología con los virus de SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) y el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio). Aunque, la mayoría (80 %) de las infecciones son asintomáticas o leves, puede producir, en un 20 % de los pacientes, una enfermedad severa e incluso fatal e independientemente de la severidad de los síntomas podría generar una forma prolongada de enfermedad (COVID-19 prolongado) (1-5).

El modo de transmisión del SARS-CoV-2 es semejante al de la influenza pandémica y SARS-CoV-2, con R0 (tasa de transmisión del virus) de 3-5, aunque su variante más reciente, la variante Omicrón, muestra una tasa de infección y reinfección nunca vista hasta ahora, es más infecciosa que las previas (alfa, beta, gamma y delta), con una R0 que se supone que llega a 10 (5-12).

La COVID-19 es una enfermedad que se caracteriza, fundamentalmente, por síntomas respiratorios agudos (rinorrea, tos, obstrucción nasal, dificultad respiratoria y distrés respiratorio del adulto), pero puede comprometer a casi todos los sistemas, especialmente gastrointestinal (diarrea, náuseas, vómitos), cardiovascular (miocarditis, pericarditis, infarto miocárdico, trombosis venosas y arteriales) y neurológico (cefalea, alteraciones del olfato y del gusto). Sus manifestaciones en varios órganos son variadas y se confunden con otras patologías (fiebre, mialgias, dolor de garganta, erupciones cutáneas múltiples, artralgias y artritis, serositis, alteraciones oculares y cerebrales, disfunciones endocrinas, daño renal, susceptibilidad a otras infecciones, etc.) (13,14). Esta enfermedad, también, se asocia a inflamación vascular y daño endotelial que se asocian a insuficiencia respiratoria y a fallo de múltiples órganos (15). La COVID-19 es especialmente severa en los pacientes de mayor edad, fundamentalmente por la presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad coronaria, cáncer y nefropatías), además, en inmunosuprimidos y embarazadas (16,17).

El SARS-CoV-2 es un virus pleomórfico que posee cuatro proteínas estructurales: la proteína de la espiga (S de "spike", una proteína altamente glucosilada que media la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 para la fusión con las membranas del epitelio respiratorio, fundamentalmente las células epiteliales tipo II y células Club en menor tenor), la proteína de envoltura (E, proteína transmembrana que promueve el ensamblaje y la liberación del virus), la proteína de membrana (M, dímero que mantiene la forma del virión y que inhibe en forma potente a los interferones I y III) y la proteína de la nucleocápside (N, unida al ARN y que antagoniza

los efectos de los interferones) (18-22). El virus también posee proteínas no estructurales (NSP1, NSP2, NSP12, NSP13, NSP14, ORF3, ORF6), que son capaces de inhibir la vía de los interferones y así evadir la respuesta inmunitaria del hospedero (23,24). Además, el SARS-CoV-2 posee micro ARN (miARN) que son compartidos con el hospedero (8066, 5197, 3611, 3934-3p, 1307-3p, 3691-3p, 1468-5p) y algunos de sus miARN le permiten evadir la respuesta inmunitaria del hospedero (25-27).

En esta revisión nos enfocaremos en la respuesta inmunitaria en COVID-19 y la relación de esta infección con autoinmunidad e inmunodeficiencias primarias y secundarias.

Respuesta inmunitaria y COVID-19

La eliminación del SARS-CoV-2 requiere de una respuesta inmunitaria innata mediada por los receptores semejantes a Toll (TLRs) y otros receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), la producción de interferones, la activación de las vías del complemento y una respuesta adaptativa dada por la acción efectiva de linfocitos T contra las proteínas expresadas en el SARS-CoV-2 y la producción de anticuerpos neutralizantes por parte de los linfocitos B dirigidos al virus (28-30). Las células profesionales presentadoras de antígeno, fagocitan o endocitan los antígenos virales semejante a lo observado en la infección por SARS-CoV-2 (31). La inducción de la producción de interferones (IFNs) incrementa la actividad antiviral de los linfocitos T, pero esta respuesta puede estar suprimida en los pacientes con COVID-19 severo (32,33). El SARS-CoV-2, como otros virus de ARN, inducen la producción de IFNs I y III a través de la activación de diferentes receptores de reconocimiento (gen inducible por ácido retinoico citosólico I –“cytosolic retinoid acid-inducible gene I”-, proteína asociada a la diferenciación del melanoma 5 –“melanoma differentiation-associated protein 5”- y el receptor semejante a Toll 3 endosómico –TLR3). A su vez, los IFNs I y III, a través de sus receptores específicos, activan múltiples genes con propiedades antivirales. Así, los distintos interferones permiten la eliminación del virus, inducen la reparación de los tejidos y

estimulan la respuesta inmunitaria adaptativa o secundaria (34-36). Por otra parte, el IFN tipo I puede promover la exacerbación de la inflamación en los casos severos de COVID-19 (37). Cabe destacar que en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 se ha observado reducción o ausencia de actividad de IFN I en sangre y epitelio nasal por déficit de los mismos o por alteración de las vías de señalización (38,39).

Por otra parte, los linfocitos T activados migran a los tejidos para eliminar las células infectadas, pero también pueden contribuir en la inmunopatogenia de la infección al producir citocinas en forma exagerada (“tormenta de citocinas”) fundamentalmente, interleucina (IL) 1 β , factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-18 y quimiocinas. Estas citocinas proinflamatorias incrementan la permeabilidad capilar y la adhesión celular e inducen el reclutamiento de células inflamatorias, especialmente monocitos y neutrófilos. Además, en las formas severas de la COVID-19 se observa el incremento de IL-5, IL-13, IgE y eosinófilos. También los neutrófilos reclutados fagocitan los virus y los detritus celulares, pero pueden resultar dañinos a los tejidos que están a su alrededor al liberar radicales libres de oxígeno, de nitrógeno y metaloproteinasas. Los glóbulos blancos y las células endoteliales dañadas liberan otros mediadores inflamatorios (ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos) (5,30,40-42). Por todo lo anterior, es útil la administración temprana de dexametasona en pacientes con la COVID-19 y el riesgo de desarrollo de formas severas de enfermedad (43,44).

A pesar de que los individuos infectados presentan una respuesta potente contra las proteínas de la espiga, membrana y nucleocápside del virus SARS-CoV-2, esta respuesta no está asociada con la recuperación de pacientes críticamente enfermos, sobrevida y eliminación del virus. De hecho, la activación de los linfocitos T de memoria podrían causar hiperreactividad y contribuir a la inmunopatogénesis de esta infección viral como lo describieron Thieme y col. (45).

Es conocido que el mecanismo de entrada del virus es a través de la proteína S uniéndose al receptor de ACE2 (30). Sin embargo, se ha descrito la infección de linfocitos T

independientemente los receptores de ACE2 (46) lo cual podría explicar la linfopenia observada en los pacientes que sufren la COVID-19. Las células endoteliales senescentes también pueden ser infectadas por el virus (47). Además, la disfunción endotelial producto de la infección viral puede ser responsable de los eventos vasculares, sobre todo en pacientes con comorbilidades (47).

López-Muñoz y col. (48), han demostrado que la proteína N del virus está presente en la membrana de linfocitos unida por heparán sulfato o heparina. La presencia de la proteína N en la superficie celular modula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 es capaz de inducir inflamación directa a través de su interacción con Smad3 (49). Esta interacción promueve la acumulación de cloro en el epitelio respiratorio y la activación de vías de señalización proinflamatorias (49). En un estudio multicéntrico se demostró la presencia de proteína N circulante en pacientes con SARS-CoV-2 y se presume que sea responsable de la estimulación continua del proceso inflamatorio de los pacientes con la infección, sobre todo los que tienen comorbilidades (50).

Se han descrito interacciones de la proteína de la envoltura del virus con el dominio PDZ de las proteínas sintenina-1 y PALS1, proteínas de la membrana celular que inducen la activación de los receptores de daño o alerta celular y en consecuencia del inflammasoma (51-52). La activación del inflammasoma conlleva a la transcripción exacerbada de citocinas inflamatorias y a la tormenta del mismo nombre.

De las 16 proteínas no estructurales (NSP) en el genoma del SARS-CoV-2, la proteína NSP1 se une a la región 40S del ribosoma bloqueando la transcripción de proteínas del hospedero (53). El bloqueo de NSP1 afecta la transcripción de IFNs y con ello favorece el escape viral. La proteína NSP2 se une a la familia de proteínas prohibitina involucrada en el metabolismo mitocondrial afectando la activación de la respuesta inmunitaria (53). La NSP3 es una cisteína proteasa encargada de formar las NSP1 a 3 a partir de la proteína viral pp1a. NSP3 afecta además la señalización de IFN y la activación del factor de transcripción NFkB del hospedero. La proteína NSP6 por su parte inhibe la respuesta

mitocondrial de IFN a nivel mitocondrial afectando la activación del linfocito T. De las proteínas NSP4, NSP5 y de la NSP7 a la NSP16 no se tiene información relevante en el contexto de la respuesta inmunitaria (53).

Se ha descrito que las proteínas del marco de lectura abierto (ORF) ORF3a, ORF7a, ORF8, y ORF9b afectan los procesos de interacción virus hospedero. Del resto de las proteínas ORF se desconoce el efecto directo sobre la respuesta antiviral (53). ORF3a afecta los procesos de apoptosis y autofagia celular conllevando a un proceso de inactividad celular. Por el contrario, ORF7a activa NFkB y la transcripción de citocinas proinflamatorias, pero bloquea STAT2 involucrado en la señalización de la vía de los IFNs (53). ORF8 bloquea la expresión antigénica afectando el proceso de presentación en las células presentadoras de antígeno y ORF9 bloquea el efecto antiviral inducido por la mitocondria vía proteínas de choque térmico (HSP) (53).

Las proteínas virales juegan un papel importante en la respuesta inmunitaria contra el virus. La presencia de altas concentraciones de virus o de alta replicación conlleva a la liberación de proteínas virales que entorpecen la respuesta inmunitaria. Un desequilibrio en los procesos de eliminación conllevaría a la posible formación de tormenta de citocinas por ausencia de una respuesta antiviral eficiente.

Se ha descrito la formación de anticuerpos contra todas las estructuras proteicas del virus, siendo especialmente importante la presencia de los anticuerpos neutralizantes, que se unen a los sitios específicos de la proteína S que son los responsables de la fusión del virus con las membranas de las células del epitelio respiratorio a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2, la cual funciona como receptor para el virus. En algunos pacientes, la respuesta de anticuerpos no es protectora y por el contrario podría generar una respuesta deletérea (incremento de enfermedad por anticuerpos o enfermedad mediada por anticuerpos) (54,55)

La evasión de la respuesta inmunitaria innata durante la primera fase de la infección (fase nasal) determina la multiplicación exponencial del virus, responsable de la neumonía viral y la sepsis viral. La fase de recuperación también se vería afectada por la evasión de la respuesta

inmune innata. La respuesta inmunitaria adaptativa exagerada con la producción de citocinas descontrolada, especialmente IL-6, la disfunción de las cascadas de complemento y coagulación y la desregulación de las células NK determinan la progresión y severidad de la enfermedad (30, 56-58). Algunas variantes del SARS-CoV-2 muestran un incremento en la resistencia a interferón lo cual promueve la evasión de la respuesta inmunitaria innata (59).

Autoinmunidad y COVID-19

Los pacientes con COVID-19 pueden producir un amplio espectro de autoanticuerpos como consecuencia del mimetismo molecular, especialmente con las secuencias de la proteína de la espiga (proteína S) del virus. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra varias proteínas inmunomoduladoras como citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y varias proteínas de la superficie celular (Cuadro 1). Esta auto reactividad podría mediar eventos trombóticos o neurológicos, así como alterar las respuestas inmunológicas y el control virológico al inhibir la señalización de los inmunoreceptores

y alterar la composición de las células inmunológicas periféricas (61-63). Otras formas en las que el SARS-CoV-2 induce autoinmunidad son la ruptura de la inmunotolerancia, la presencia de células citotóxicas espectadoras durante el proceso de eliminación del virus y en la secreción inadecuadamente elevada de ciertas citocinas (TNF α , IFN β , IL-6, IL-1 β ; IL-17 e IL-18) (63).

Wang y col. (62) describieron, en 194 individuos infectados con SARS-CoV-2, un incremento marcado en los autoanticuerpos contra diversas proteínas inmunomoduladoras (citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular) en comparación con individuos no infectados. Además, establecieron que esos autoanticuerpos afectaban la función inmunitaria y el control virológico, a través de la inhibición de la señalización de los inmunoreceptores y de la alteración de la composición de las células inmunitarias de sangre periférica. La presencia de estos autoanticuerpos se correlacionó con la severidad de la enfermedad. Por otra parte, demostraron que esos autoanticuerpos incrementaban la severidad de la enfermedad en un modelo de ratón con infección por SARS-CoV-2 (62).

Cuadro 1
Autoanticuerpos descritos en la COVID-19

Anticuerpos de amplio espectro	Anticuerpos específicos
<ul style="list-style-type: none"> • ANA • Anti fosfolípidos (anti β2 glicoproteína1, anti cardiolipina, antifosfatidilserina/protrombina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti citocinas IFN α, IFN ω, IFNγ, IL-6, IL-10 • Anti-quimiocinas • Anti Proteínas del Complemento • Anti ACTH • Anti Tiroglobulina • Anti decarboxilasa del ácido glutámico

Leyenda del cuadro. Se representan los autoanticuerpos clínicamente más prevalentes en la infección por SARS-CoV-2. Los autoanticuerpos previenen una respuesta inmunitaria eficiente y son responsables de la afectación de órganos.

En una serie pequeña de pacientes con fallo respiratorio asociado a COVID-19 (edad media 60,9 años (66,6-55,3) vs 55,7 años (62-48,7) pacientes vs controles ambos en terapia intensiva), se encontraron anticuerpos -19 antinucleares en ambos controles y pacientes. El patrón

citoplasmático de pacientes con COVID-19 fue más prevalente (64 %) así como de anticuerpos contra citocinas, GM-CSF, IFN γ , IL-Ra, IL6, IL10, IL12p40, IL-17A, IL17F, IL22, (50 % vs 25 %) y la presencia de ambos se relacionó a peores puntuaciones de severidad clínica (64). Es

necesario aclarar que 64 % de los pacientes con infección severa tenían autoanticuerpos (50 % de altos títulos) contra anti-citocinas desde el ingreso hospitalario en comparación con 40 % (25 % con altos títulos) del grupo control (64).

En la serie de Pascolini y col. (65), de 33 pacientes, 45 % fue positivo al menos para un autoanticuerpo, 33 % tuvo anticuerpos antinucleares positivos, fundamentalmente patrón nucleolar o moteado; 24 % con anticardiolipinas positivas y 8 % con anti- β_2 -glicoproteína I. Ningún paciente mostró anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (“ANCA”) positivos. En esta serie, aquellos pacientes con autoanticuerpos, también, tuvieron peor pronóstico (65). Zuo y col. (66) reportaron que en 172 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 52 % presentaba anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti- β_2 -glicoproteína I, anti-fosfatidilserina/protrombina). Estos anticuerpos podrían contribuir al estado protrombótico de estos pacientes. Además, los altos títulos de los mismos se asociaron a hiperactividad de los neutrófilos, incluyendo liberación de NETs (trampas extracelulares de los neutrófilos), incremento de plaquetas, mayor severidad de enfermedad respiratoria y menores tasas de filtración glomerular (66). Tanto en la COVID-19, como luego de la aplicación de vacunas (producidas con la proteína de la espiga) se ha observado la presencia de anticuerpos antiplaquetarios, trombocitopenia autoinmune y estado procoagulante (67,68).

Seeble y col. (69) reportaron que en pacientes con COVID-19 prolongado (secuelas post agudas de COVID-19) luego de un año, la presencia de anticuerpos antinucleares positivos (títulos \geq 1/160) en un 43,6 %; siendo más frecuentes en mujeres. En estos individuos, los altos títulos de auto anticuerpos se correlacionaron con los síntomas neurocognitivos (69). Aparte de la fatiga, las mialgias y la dificultad respiratoria durante el ejercicio de mediana intensidad, los síntomas neurocognitivos son frecuentes en pacientes con COVID-19 prolongado (69).

Los pacientes con formas severas de COVID-19 muestran concentraciones bajas de IFNs I asociados a la presencia de anticuerpos anti-IFN I. Hasta el 10 % de los pacientes críticamente enfermos de COVID-19 muestran

este tipo de autoanticuerpos. El déficit de IFN tipo I se acompaña de mayor diseminación del virus y a la consecuente inflamación pulmonar y sistémica que se ve en estos enfermos (70-78). El grupo de Bastard y col. (70-72) demostró que los autoanticuerpos anti-interferones eran más frecuentes en hombres (94 %) y en pacientes de mayor edad y que estos autoanticuerpos estaban presentes antes de la infección por SARS-CoV-2 (72-77). Igualmente, en niños con síndrome poliglandular autoinmune, existe la presencia de anticuerpos anti IFN tipo I, lo que podría explicar el alto riesgo de neumonía por COVID-19 que tiene estos niños (72). Por otra parte, el SARS-CoV-2 incrementa transitoriamente los anticuerpos anti-interferón preexistentes (79). Es importante señalar que en el trabajo de Trahtemberg y col. (64), observaron anticuerpos contra citocinas GM-CSF, IFN γ , IL-1 α , IL6, IL10, IL12p40, IL-17A, IL17F, pero no la IL-22 (64).

Las complicaciones neurológicas de la COVID-19 también se han asociado a la presencia de anticuerpos cruzados contra las neuronas (80). Franke y col. (81) demostraron la presencia de autoanticuerpos en pacientes críticos de COVID-19 que presentaban una variedad de síntomas neurológicos de etiología inexplicable. Destaca la elevada frecuencia de autoanticuerpos antineuronales y antigliales en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, así como, la limitación a patrones de inmunofluorescencia específicos (81).

Una de las características de severidad de la COVID-19 es el incremento de glucosa en sangre periférica (82). La mayoría de los pacientes que se recuperan logran normalizar los niveles de glucosa; sin embargo, en un grupo de pacientes, se ha descrito aparición de diabetes mellitus tipo I con anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico (“anti-GAD65”) (83). Se desconoce si los valores de autoanticuerpos se mantienen con el tiempo o si la severidad del cuadro clínico empeora.

La diabetes insípida post-COVID-19 se cree que es producto de un daño mediado inmunológicamente (neuro-hipofisitis), aunque también podría deberse a encefalopatía hipoxémica en los pacientes con insuficiencia respiratoria severa (84,85).

Por la gran homología que existe entre la hormona adenocorticotropa (ACTH) y algunas secuencias de aminoácidos del SARS-CoV-2 y del SARS-CoV, se piensa que puede producirse la formación de anticuerpos cruzados que sean responsables de la inactivación o destrucción de la ACTH endógena. Los autoanticuerpos pueden ser responsables del consecuente hipocorticismismo central que se ve en ciertos pacientes con la infección por estos virus y que resulta en la evasión de la respuesta al estrés mediada por cortisol (86-90).

En post-COVID-19 también se ha reportado tiroiditis autoinmune, probablemente asociada a mimetismo molecular, activación policlonal de linfocitos T por epítomos antigénicos relacionados al virus y por incremento en la presentación de antígenos en las células tiroideas por aumento de la expresión de molécula de antígeno leucocitario humano (HLA) (87,91-93).

Otras enfermedades autoinmunes que se han descrito posterior a la infección por SARS-CoV-2 son la púrpura trombocitopénica idiopática (94), el lupus eritematoso sistémico (94) y las enfermedades neurológicas autoinmunes como esclerosis múltiple (96,97), neuromielitis óptica (98) Guillain-Barré (99) y miastenia gravis (100).

La coinfección SARS-CoV-2 con otra infección oportunista incrementa la posibilidad de autoinmunidad (101). El mimetismo antigénico de proteínas o lípidos de agentes patógenos es responsable de la presencia de autoanticuerpos y, en consecuencia, de inmunodeficiencia favoreciendo escape del agente patógeno (102). Woodruff y col. (103), reportaron los mecanismos que conllevan a los linfocitos B vírgenes a la producción de autoanticuerpos en pacientes con infección severa por SARS-CoV-2. Los dinteles de autoanticuerpos disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes; sin embargo, en otros se mantienen o incrementan. Hacen falta más estudios para establecer el riesgo de autoinmunidad en individuos posterior a la infección viral.

Inmunodeficiencia y COVID-19

Las inmunodeficiencias, especialmente de linfocitos T y de la vía de los interferones

constituyen un factor de riesgo para formas severas de COVID-19. Además, las inmunodeficiencias primarias (especialmente los que tienen defectos inmunitarios combinados) y secundarias (incluyendo en estas últimas a los pacientes con infección por VIH y drogas inmunosupresoras) eliminan más lentamente al virus y presentan COVID-19 crónico (104,105). Por el contrario, los niños con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos o defectos de la fagocitosis, muestran formas leves o asintomáticas de COVID-19 (106,107).

La inmunodeficiencia común variable, la inmunodeficiencia primaria más frecuente en adultos y niños, caracterizada por infecciones severas y en menor grado por autoinmunidad y secuelas inflamatorias, está vinculada a defectos genéticos múltiples y se asocia a formas severas de COVID-19, especialmente en aquellos pacientes con mayor compromiso de linfocitos T. Por el contrario, aquellos pacientes que cursan sólo con deficiencia de anticuerpos desarrollan formas más leves de COVID-19 debido a la ausencia de enfermedad incrementada por anticuerpos (57,58,108).

Los pacientes con agammaglobulinemia asociada a el cromosoma X (Agammaglobulinemia de Bruton) sin comorbilidades cursan con formas leves de COVID-19, probablemente, al igual que en la inmunodeficiencia común variable, la ausencia de anticuerpos no permite que se establezca una enfermedad mediada por anticuerpos (109). La deposición anormal de complejos inmunes se observa en algunos pacientes con infección activa o post-COVID-19 (2,3).

Las deficiencias de linfocitos T, especialmente de linfocitos T CD4+, debida a la infección por el VIH, drogas inmunosupresoras o quimioterapia para el cáncer, se asocian a formas más severas de COVID-19 y a una mayor proporción de ingreso a unidades de cuidados intensivos (110).

De igual manera, los pacientes que reciben drogas antineoplásicas, como anti-CD20, anti-CD19 y CAR T-cell (receptor de antígenos quimérico de células T modificado) y que muestran una profunda deficiencia de linfocitos B, hipogammaglobulinemia y alteraciones de linfocitos T, tienen más riesgo de desarrollar COVID-19 severo, debido a una replicación

viral no controlada y eliminación del virus más lenta (111). La inmunodeficiencia secundaria producto del uso de dichas drogas facilita la infección, la replicabilidad viral y la cronicidad de la infección.

Los pacientes con defectos genéticos en la inducción o amplificación de los interferones I cursan con concentraciones bajas o ausentes de IFNs y formas severas de COVID-19 (76-78). Mutaciones en los genes involucrados en la señalización de IFN I se han observado entre 1 % a 5 % de la población joven, aparentemente sana, pero que desarrollan COVID-19 severo (112). Mutaciones en las proteínas de señalización IRF3, IRF7, IRF9, IFNAR2 se han descrito en relación con la ausencia de señal de IFNs tipo I-III facilitando el escape viral (113).

En aproximadamente el 3 % de los adultos con formas críticas de neumonía por la COVID-19 se han encontrado defectos innatos autosómicos de TLR3 (dependiente o independiente de la inmunidad por IFN I), incluyendo formas autosómicas recesivas de *IFNAR1* e *IRF7* en adultos previamente sanos (112). También se han identificado deficiencias recesivas ligadas al gen TLR7, ubicado en el cromosoma X, en el 1 % de los varones con neumonías severas por este virus. Igualmente, los individuos con ataxia telangiectásica pueden desarrollar formas severas. Otras formas de deficiencia innata de la inmunidad mediadas por IFN I, como deficiencias de STAT2 o TYK2, pueden cursar con formas severas de enfermedad, tanto en niños como en adultos (76-78,114,115).

En un estudio reciente, en pacientes con inmunodeficiencia realizado por Milata y col. (116), observaron un incremento de 2,3 veces en la tasa de hospitalización, así como un incremento en la mortalidad (2,4 % vs 1,7 % de la población general). La severidad de la infección por SARS-CoV-2 estuvo asociada a comorbilidades como linfopenia e hipogammaglobulinemia y no a otros factores como edad o índice de masa corporal (116). Los individuos con angioedema hereditario no desarrollaron las formas severas de la enfermedad, a pesar del metabolismo alterado de la bradiquinina (116). El tratamiento con anticuerpos monoclonales contra la proteína S así como el plasma de pacientes convalecientes produjo cambios significativos en la respuesta

antiviral de estos pacientes. Aquellos pacientes bajo tratamiento pudieron hacer la seroconversión para eliminar el virus (116).

En relación con las vacunas contra el virus SARS-CoV-2, las respuestas dependerán del tipo de inmunodeficiencia. En las inmunodeficiencias de anticuerpos pareciera ser similar la eficacia de las vacunas de ARN a las de vectores y muy probablemente semejante a toxoide tetánico y *Haemophilus influenzae* tipo B (57,58,117).

Inmunodeficiencia inducida por autoinmunidad y COVID-19

Los anticuerpos contra citocinas se asocian a inmunodeficiencia, especialmente en el caso de autoanticuerpos contra interferones (α , γ , ω), IL-6 e IL-17 (A, F) (118). Los anticuerpos anti-interferón γ bloquean las respuestas celulares, la expresión de HLA-DR, la secreción TNF α e IL-12 y la expresión de los genes de respuesta al interferón γ . Los anticuerpos anticitocinas podrían estar presentes antes del proceso infeccioso o desarrollarse durante el mismo por un mecanismo de mimetismo molecular. Lo cierto es, que los anticuerpos anticitocinas (en particular anti-IFN- α) incrementan con la edad en individuos no expuestos a la infección (119).

En los pacientes críticamente enfermos con la COVID-19 se encuentran anticuerpos anti-interferón α y ω en el 13 % y ese porcentaje aumenta a 21 % en los mayores de 80 años afectados por esta enfermedad. De hecho, hasta el 18 % de los pacientes que fallecen por COVID-19 tienen estos autoanticuerpos anti-interferón. (71). En aquellos pacientes con formas severas de COVID-19, a pesar de haber sido vacunados, se observó que un 24 % de ellos tenían autoanticuerpos anti-interferón tipo I (α y ω) (73).

En pacientes críticamente enfermos con la COVID-19 se ha descrito una reducción de los elementos de respuesta a interferón tipo I y aumento del receptor inhibitorio LAIR-1 (receptor semejante a inmunoglobulina asociado a leucocitos) en células mononucleares de sangre periférica independientemente de la presencia (19 %) o no de autoanticuerpos anti-interferón. Lo anterior soporta el papel de la inhibición de los interferones en la patogénesis en la COVID-19 (75,120).

CONCLUSIONES

En las formas severas de COVID-19 es mandatorio descartar inmunodeficiencias primarias y secundarias, fundamentalmente las inmunodeficiencias asociadas a autoanticuerpos contra moléculas inmunoregulatorias y en especial contra interferón I (α y ω). Hay que tener presente que en la fase de convalecencia y en pacientes con la COVID-19 prolongados pueden aparecer enfermedades autoinmunes que en su mayoría involucran al sistema nervioso. En la Figura 1 se destaca la interacción entre el proceso infeccioso, autoinmunidad e inmunodeficiencia donde pueden observarse solapamientos en algunas características clínicas.

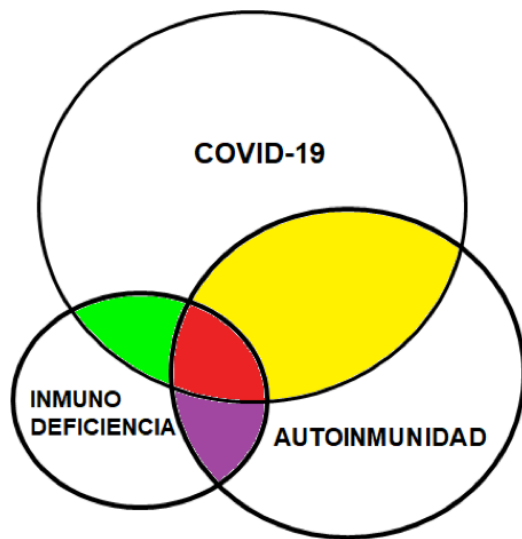


Figura 1. La figura representa la relación entre autoinmunidad, inmunodeficiencia y la COVID-19. La autoinmunidad, a diferencia de la inmunodeficiencia por mutaciones genéticas, es más frecuente en la COVID-19. El segmento amarillo corresponde con la presencia de anticuerpos contra proteínas importantes dentro de la respuesta inmune contra COVID-19. El área roja representa la relación de auto anticuerpos causando inmunodeficiencias (anticuerpos contra citocinas, por ejemplo). El área verde corresponde a las mutaciones genéticas relacionadas con la ausencia de respuesta adecuada contra el virus. El segmento morado representa la relación entre autoinmunidad e inmunodeficiencia independiente de la COVID-19.

El análisis detallado tanto genético como autoinmune benefician al paciente dado que orientan al médico a tomar las decisiones clínicas para prevenir la morbilidad y mortalidad en caso de cualquier proceso infeccioso. Es importante analizar, sobre todo en personas de edad avanzada, las comorbilidades asociadas y el tratamiento farmacológico de uso continuo para las diversas afecciones. Hay reportes contradictorios sobre el efecto protector o no de medicamentos como metformina o esteroides orales en pacientes con diversas patologías (121-124).

Todavía hay que investigar más cómo tratar a los pacientes con la COVID-19 severos asociados a inmunodeficiencias y autoinmunidad, y contar con herramientas que permitan diagnosticar precozmente la presencia de inmunodeficiencia en los pacientes críticamente enfermos.

Conflicto de interés Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores son financiados por los siguientes proyectos. El estudio es financiado por 1) el Proyecto multicéntrico del Ministerio de Innovación de República Checa número FW03010472 titulado Estudio de la eficacia de vacunas experimentales frente a SARS-CoV-2 en modelos animales (JBDS), 2) por el Programa de Fondos Estructurales y Operativos de Inversión Investigación de la Comunidad Europea titulada: Enfoque molecular, celular y clínico del envejecimiento saludable, subvención ENOCH; Número de registro: CZ.02.1.01/0.0/0.0/16_019/0000868 (JBDS), 3) Programa EXCELES, Proyecto No. LX22NPO5103 del Instituto Nacional de Bacteriología y Virología de la República Checa (JVG, JBDS), 4) Proyecto Financiado por el FONACIT actas números 20, 21 y 23 de 2020, otorgado al Instituto de Inmunología de la Universidad Central de Venezuela (AG).

REFERENCIAS

1. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 2020;29(8):383.

2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23.
3. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211048026.
4. Nalbadian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021:601-615.
5. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of COVID-19: A review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(5):601-621.
6. Araf Y, Akter F, Tang YD, Fatemi R, Parvez SA, Zhen C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: genomic, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *J Med Virol.* 2022;94(5):1825-1832.
7. Kared H, Wolf AS, Alirezaylavasani A, Ravussin A, Solum G, Tran TT, et al. Immune responses in Omicron SARS-CoV-2 breakthrough infection in vaccinated adults. *Nat Commun.* 2022;13(1):4165.
8. Bansal K, Kumar S. Mutational cascade of SARS-CoV-2 leading to evolution and emergence of omicron variant. *Virus Res.* 2022;315:198765.
9. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: From origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29(1):20-36.
10. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(4):2000058.
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.
12. Nikolaidis M, Papakyriakou A, Chlichlia K, Markoulatos P, Oliver SG, Amoutzias GD. Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Variants of Concern, Including Omicron, Highlights Their Common and Distinctive Amino Acid Substitution Patterns, especially at the Spike ORF. *Viruses.* 2022;14(4):707.
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741.
14. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, Solimando AG, Albanese F, Capobianco M, et al. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021;10(13):2920.
15. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: Insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis.* 2021;24(4):755-788.
16. 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;395:1054-1062.
17. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):177-186.
18. Nieto-Torres JL, De Diego ML, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2014;10(4):e1004077.
19. Cui L, Wang H, Ji Y, Yang J, Xu S, Huang X, et al. The nucleocapsid protein of coronaviruses acts as viral suppressor of RNA silencing in mammalian cells. *J Virol.* 2015;89(17):9029-9043.
20. Kim D, Lee LY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. Architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* 2020;14(181):914-921.e10.
21. Lei X, Dong X, Ma R, Xiao X, Tian Z, Wang C, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3810.
22. Zheng Y, Zhuang MW, Han L, Zhang J, Nan ML, Zhan P, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):299.
23. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun.* 2020;11(1):3810.
24. Konno Y, Kimura I, Uriu K, Fukushi M, Irie T, Koyanagi Y, Sauter D, Gifford RJ, USFQ-COVID-19 Consortium, Nakagawa S, Sato K. SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant. *Cell Rep.* 2020;32(12):108185.
25. De Sanctis JB, García A, Garmendia J, Moreno D, Hajduch M, Radzioch D. Importance of miRNA in SARS-CoV2 infection. *Gac Méd Car.* 2020;128(Suppl 1):S17-S22.
26. Roustai Geraylow K, Hemmati R, Kadkhoda S, Ghafouri-Fard S. miRNA expression in COVID-19. *Gene Rep.* 2022;28:101641.
27. Zhu Y, Zhang Z, Song J, Qian W, Gu X, Yang C, et al. SARS-CoV-2-Encoded MiRNAs inhibit host Type I Interferon pathway and mediate allelic differential

- expression of susceptible gene. *Front Immunol.* 2021;12:767726.
28. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, Gunnarsdottir K, Holm H, Eythorsson E, Arnthorsson AO, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1724-1734.
 29. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell.* 2020;183(1):158-168.e14.
 30. De Sanctis JB, García AH, Moreno D, Hajduch M. Coronavirus infection: An immunologists' perspective. *Scand J Immunol.* 2021;93(6):e13043.
 31. Vijay R, Perlman S. Middle East respiratory syndrome and severe respiratory syndrome. *Curr Opin Virol.* 2016;16:70-76.
 32. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyenholz DK, Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocytes-macrophages response cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181-193.
 33. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Möller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036-1045.
 34. Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. *Immunity.* 2019;50(4):907-923.
 35. Gao D, Ciancanelli MJ, Zhang P, Harschnitz O, Bondet V, Hasek M, et al. TLR3 controls constitutive IFN- β antiviral immunity in human fibroblasts and cortical neurons. *J Clin Invest.* 2021;131(1):e134529.
 36. Schultze JL, Aschenbrenner AC. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell.* 2021;184(7):1671-1692.
 37. Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol.* 2020;5(49):eabd1554.
 38. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-724.
 39. Ziegler CGK, Miao VN, Owings AH, Navia AW, Tang Y, Bromley JD, et al. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Cell.* 2021;184(18):4713-4733.e22.
 40. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, NG LFP. The Trinity of COVID-19 immunity: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-374.
 41. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463-469.
 42. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-1063.
 43. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
 44. Smadja DM, Bonnet G, Gendron N, Weizman O, Khider L, Trimaille A, et al. Intermediate- vs. Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients With COVID-19 Admitted in Medical Ward: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:747527.
 45. Thieme CJ, Anft M, Paniskaki K, Stervbo U, Roch T, Babel N. Robust T cell response toward spike, membrane, and nucleocapsid SARS-CoV-2 proteins is not associated with recovery in critical COVID-19 patients. *Cell Reports Med.* 2020;1(100092):1-14.
 46. Shen XR, Geng R, Li Q, Chen Y, Li SF, Wang Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):83.
 47. rata R, Ikeda K, Yamazaki E, Ueno D, Katayama A, Shin-Ya M, et al. Senescent endothelial cells are predisposed to SARS-CoV-2 infection and subsequent endothelial dysfunction. *Sci Rep.* 2022;12(1):11855.
 48. López-Muñoz AD, Kosik I, Holly J, Yewdell JW. Cell surface SARS-CoV-2 nucleocapsid protein modulates innate and adaptive immunity. *Sci Adv.* 2022;8(31):eabp9770.
 49. Chen L, Guan W-J, Qiu Z-E, Xu J-B, Bai Xu, Hou X-C, et al. SARS-CoV-2 nucleocapsid protein triggers hyperinflammation via protein-protein interaction-mediated intracellular Cl⁻ accumulation in respiratory epithelium. *Signal Transduction Targeted Therapy.* 2022; 7:255.
 50. ACTIV-3/TICO Study Group*. The Association of Baseline Plasma SARS-CoV-2 Nucleocapsid Antigen Level and Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2022 Aug 30. doi: 10.7326/M22-0924.
 51. Schoeman D, Fielding BC. Is There a Link Between the Pathogenic Human Coronavirus Envelope Protein and Immunopathology? A Review of the Literature. *Front Microbiol.* 2020;11:2086.
 52. Schoeman D, Cloete R, Fielding BC. The flexible, extended coil of the PDZ-Binding motif of the three

- deadly human coronavirus E proteins plays a role in pathogenicity. *Viruses*. 2022;14(8):1707.
53. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: Open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26.
 54. Zhou Y, Liu Z, Li S, Xu W, Zhang Q, Silva IT, et al. Enhancement versus neutralization by SARS-CoV-2 antibodies from a convalescent donor associate with distinct epitopes on the RBD. *Cell Rep*. 2021;34(5):108699.
 55. Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20249.
 56. Chouaki Benmansour N, Carvelli J, Vivier É. Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(4):1652-1659.
 57. Ameratunga R. Assessing disease severity in common variable immunodeficiency disorders (CVID) and CVID-Like disorders. *Front Immunol*. 2018;9(1):2130.
 58. Ameratunga R, Longhurst H, Steele R, Lehnert K, Leung E, Brooks AES, Woon ST. Common Variable Immunodeficiency Disorders, T-Cell Responses to SARS-CoV-2 Vaccines, and the Risk of Chronic COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:3575-83.
 59. Guo K, Barrett BS, Morrison JH, Mickens KL, Vladar EK, Hasenkrug KJ, Poeschla EM, Santiago ML. Interferon resistance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119(32):e2203760119.
 60. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211048026.
 61. Schiaffino MT, Di Natale M, García-Martínez E, Navarro J, Muñoz-Blanco JL, Demelo-Rodríguez P, et al. Immunoserologic detection and diagnostic relevance of cross-reactive autoantibodies in coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dis*. 2020;222(9):1439-1443.
 62. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283-288.
 63. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaili SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022;154:155873.
 64. Trahtenberg U, Fritzler MJ. On behalf of the COVID-19 chapter of the “Longitudinal Biomarkers in Lung Injury” study group. COVID-19-associated autoimmunity as a feature of acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2021;47(7):801-804.
 65. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful?. *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):502-508.
 66. Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, Yalavarthi S, Shi H, et al. *Sci Transl Med*. 2020;12(570):eabd3876.
 67. Pascolini S, Granito A, Muratori L, Lenzi M, Muratori P. Coronavirus disease-associated immune thrombocytopenia: Causation or correlation? *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):531-533.
 68. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325(24):2448-2456.
 69. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, Müller B, Merle U. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191-1198.
 70. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~ 4 % of uninfected individuals over 70 years old and account for ~ 20 % of COVID-19 deaths. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
 71. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585.
 72. Bastard P, Orlova E, Sozaeva L, Lévy R, James A, Schmitt MM, et al. Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. *J Exp Med*. 2021;218(7):e20210554.
 73. Bastard P, Vazquez S, Liu J, Laurie MT, Wang CY, Gervais A, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol*. 2022; eabp8966.
 74. Lopez J, Mommert M, Mouton W, Pizzorno A, Brengel-Pesce K, Mezidi M, et al. Early nasal type I IFN immunity against SARS-CoV-2 is compromised in patients with autoantibodies against type I IFNs. *J Exp Med*. 2021;218(10):e20211211.
 75. Chen LF, Yang CD, Cheng XB. Anti-Interferon Autoantibodies in Adult-Onset Immunodeficiency Syndrome and Severe COVID-19 Infection. *Front Immunol*. 2021;12:788368.
 76. Zhang Q, Bastard P, Bolze A, Jouanguy E, Zhang SY. COVID-19 Human Genetic Effort. En: Cobat A, Notarangelo LD, Su HC, Abel L, Casanova JL editors. *Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation*. Med (N Y). 2020.p.14-20.
 77. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570.

78. Zhang Q, Matuozzo D, Le Pen J, Lee D, Moens L, Asano T, et al. Recessive inborn errors of type I IFN immunity in children with COVID-19 pneumonia. *J Exp Med*. 2022;219(8):e20220131
79. Steels S, Van Elslande J, Leuven COVID-Study Group, De Munter P, Bossuyt X. Transient Increase of Pre-existing Anti-IFN- α 2 Antibodies Induced by SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Immunol*. 2022;42(4):742-745.
80. Kreye J, Reincke SM, Prüss H. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19?. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):645-646.
81. Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun*. 2021;93:415-419.
82. Wang W, Shen M, Tao Y, Fairley CK, Zhong Q, Li Z, et al. Elevated glucose level leads to rapid COVID-19 progression and high fatality. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):64.
83. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020;57(10):1265-1266.
84. Sheikh AB, Javed N, Sheikh AAE, Upadhyay S, Shekhar R. Diabetes insipidus and concomitant myocarditis: A late sequelae of COVID-19 infection. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021;9:2324709621999954.
85. Sheikh AB, Javaid MA, Sheikh AAE, Shekhar R. Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of COVID-19 infection: a case report. *Pan Afr Med J*. 2021;38:222.
86. Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS - implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-862.
87. Mirza SA, Sheikh AAE, Barbera M, Ijaz Z, Javaid MA, Shekhar R, Pal S, Sheikh AB. COVID-19 and the Endocrine System: A Review of the Current Information and Misinformation. *Infect Dis Rep*. 2022;14(2):184-197.
88. Pérez-Torres D, Díaz-Rodríguez C, Armentia-Medina A. Anti-ACTH antibodies in critically ill COVID-19 patients: A potential immune evasion mechanism of SARS-CoV-2. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(8):472-474.
89. Jensterle M, Herman R, Janež A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess-The CAPISCO International Expert Panel. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7326.
90. Vakhshoori M, Heidarpour M, Bondariyan N, Sadeghpour N, Mousavi Z. Adrenal Insufficiency in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Infected Patients without Preexisting Adrenal Diseases: A Systematic Literature Review. *Int J Endocrinol*. 2021;2021:2271514.
91. Davies TF. Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):674-6.
92. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: Report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1527-1528.
93. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265.
94. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, Jansen AJG. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020;190(2):e61-e64.
95. Bonometti R, Sacchi MC, Stobbione P, Lauritano EC, Tamiazzo S, Marchegiani A, et al. The first case of systemic lupus erythematosus (SLE) triggered by COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(18):9695-9697.
96. Satheesh NJ, Salloum-Asfar S, Abdulla SA. The Potential role of COVID-19 in the pathogenesis of multiple sclerosis-a preliminary report. *Viruses*. 2021;13(10):2091.
97. Palao M, Fernández-Díaz E, Gracia-Gil J, Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Segura T. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102377.
98. de Ruijter NS, Kramer G, Gons RAR, Hengstman GJD Neuromyelitis optica spectrum disorder after presumed coronavirus (COVID-19) infection: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102474.
99. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2574-2576.
100. Sriwastava S, Tandon M, Kataria S, Daimee M, Sultan S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: A novel case report and literature review. *J Neurol*. 2021;268(8):2690-2696.
101. Root-Bernstein R. COVID-19 coagulopathies: Human blood proteins mimic SARS-CoV-2 virus, vaccine proteins and bacterial co-infections inducing autoimmunity: Combinations of bacteria and SARS-CoV-2 synergize to induce autoantibodies targeting cardiolipin, cardiolipin-binding proteins, platelet factor 4, prothrombin, and coagulation factors. *Bioessays*. 2021;43(12):e2100158.
102. Tappe B, Lauruschkat CD, Strobel L, Pantaleón García J, Kurzai O, Rebhan S, et al. COVID-19 patients share common, corticosteroid-independent features of impaired host immunity to pathogenic molds. *Front Immunol*. 2022;13:954985.

103. Woodruff MC, Ramonell RP, Haddad NS, Anam FA, Rudolph ME, Walker TA, et al. Dysregulated naïve B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature*. 2022 Aug 31. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0.
104. Tarhini H, Recoing A, Bridier-Nahmias A, Rahi M, Lambert C, Martres P, et al. Long-Term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectiousness Among Three Immunocompromised Patients: From Prolonged Viral Shedding to SARS-CoV-2 Superinfection. *J Infect Dis*. 2021;223(9):1522-1527.
105. Nakajima Y, Ogai A, Furukawa K, Arai R, Anan R, Nakano Y, et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother*. 2021;27(2):387-9.
106. Delavari S, Abolhassani H, Abolnezhadian F, Babaha F, Iranparast S, Ahanchian H, et al. Impact of SARS-CoV-2 Pandemic on Patients with Primary Immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2021;41(2):345-355.
107. Babaha F, Rezaei N. Primary Immunodeficiency Diseases in COVID-19 Pandemic: A Predisposing or Protective Factor? *Am J Med Sci*. 2020;360(6):740-741.
108. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih Gérard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26.
109. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):211-213.
110. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020;80(5):e1-e6.
111. Hensley MK, Bain WG, Jacobs J, Nambulli S, Parikh U, Cillo A, et al. Intractable Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Replication in a Chimeric Antigen Receptor-Modified T-Cell Therapy Recipient: A Case Study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):e815-e821.
112. van der Made CI, Netea MG, van der Veerdonk FL, Hoischen A. Clinical implications of host genetic variation and susceptibility to severe or critical COVID-19. *Genome Med*. 2022;14(1):96.
113. Elhabyan A, Elyaacoub S, Sanad E, Abukhadra A, Elhabyan A, Dinu V. The role of host genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and insights into host genetics of severe COVID-19: A systematic review. *Virus Res*. 2020;289:198163.
114. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1 % of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4348.
115. Knight JS, Caricchio R, Casanova JL, Combes AJ, Diamond B, Fox SE, et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity. *J Clin Invest*. 2021;131(24):e154886.
116. Milota T, Sobotkova M, Smetanova J, Bloomfield M, Vydakova J, Chovancova Z, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 and Hospital Admission in Patients with Inborn Errors of Immunity - Results From a Multicenter Nationwide Study. *Front Immunol*. 2022;13:835770.
117. Olliaro P, Torreele E, Vaillant M. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*. 2021;2(7):e279-e280.
118. Chen ZM, Yang XY, Li ZT, Guan WJ, Qiu Y, Li SQ, et al. Anti-Interferon- γ Autoantibodies Impair T-Lymphocyte Responses in Patients with *Talaromyces marneffeii* Infections. *Infect Drug Resist*. 2022;15:3381-3393.
119. Puel A, Bastard P, Bustamante J, Casanova JL. Human autoantibodies underlying infectious diseases. *J Exp Med*. 2022;219(4):e20211387.
120. van der Wijst MGP, Vazquez SE, Hartoularos GC, Bastard P, Grant T, Bueno R, et al. Type I interferon autoantibodies are associated with systemic immune alterations in patients with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2021;13(612):eabh2624.
121. Ventura-López C, Cervantes-Luevano K, Aguirre-Sánchez JS, Flores-Caballero JC, Alvarez-Delgado C, Bernaldez-Sarabia J, et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase IIb clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2022;152:113223.
122. Takayama K, Obata Y, Maruo Y, Yamaguchi H, Kosugi M, Irie Y, et al. Metformin-associated Lactic Acidosis with Hypoglycemia during the COVID-19 Pandemic. *Intern Med*. 2022;61(15):2333-2337.
123. Liu J, Dong J, Yu Y, Yang X, Shu J, Bao H. Corticosteroids showed more efficacy in treating hospitalized patients with COVID-19 than standard care, but the effect is minimal: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:847695.
124. Takeshita Y, Terada J, Hirasawa Y, Kinoshita T, Tajima H, Koshikawa K, et al. Development of a novel score model to predict hyperinflammation in COVID-19 as a forecast of optimal steroid administration timing. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:935255.

Blood, incompatibility and hearing

Sangre, incompatibilidad y audición

Valentina Páez-Ruiz¹, María Paula Ortega-Ramírez², Luis Meza-Vides³, Enna Beatriz Jaimes-Duarte⁴, Ginna Pérez-Reyes⁵, Diego Rivera-Porras⁶

SUMMARY

This study aims to analyze the relationship between blood incompatibility and hearing, through the severity that occurs in the perinatal period in the fetus and newborn. Systematic descriptive review is subject to the principles adopted by the Cochrane systematic review. This review made it possible to demonstrate the relation between hearing loss and blood incompatibility and the degrees of severity of the pathology in newborns. The ear as one of the most important sense organs for the development and acquisition of the human being in relation to the environment must remain functional. If there are any birth alterations, they would delay the correct development and in turn, would generate problems for the proper acquisition of language. Therefore, it is necessary to have correct gestational control to avoid the associated risk factors that could happen due to hearing loss. It is essential to give

continuity to the research proposal because with these contributions we can identify hearing loss at early ages and make a timely intervention.

Keywords: *Blood incompatibility, RH factor, perinatal hemolytic disease, hemolysis, erythroblastosis, jaundice, bilirubin, hyperbilirubinemia, kernicterus.*

RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre la incompatibilidad sanguínea y la audición, a través de la gravedad que se presenta en el período perinatal en el feto y recién nacido. Revisión sistemática descriptiva sujeta a los principios adaptados por la revisión sistemática Cochrane. Esta revisión permitió demostrar la relación entre la hipoacusia y la incompatibilidad sanguínea y los grados de severidad

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.17>

ORCID: 0000-0002-4393-7245¹
ORCID: 0000-0001-5354-1423²
ORCID: 0000-0002-0465-762X³
ORCID: 0000-0001-9415-8973⁴
ORCID: 0000-0003-3607-4047⁵
ORCID: 0000-0003-2169-3208⁶

¹ Universidad de Pamplona. Pamplona-Colombia- E-mail: valentina.paez@unipamplona.edu.co

Recibido: 20 de agosto 2022
Aceptado: 8 octubre 2022

² Universidad de Pamplona. Pamplona-Colombia- E-mail: maria.ortega2@unipamplona.edu.co

³ Universidad de Pamplona. Pamplona-Colombia- E-mail: E-mail: luis.meza2@unipamplona.edu.co

⁴ Universidad de Pamplona. Pamplona-Colombia- E-mail: enna.jaimes@unipamplona.edu.co

⁵ Universidad de Pamplona. Pamplona-Colombia- E-mail: E-mail: ginna.perez@unipamplona.edu.co

⁶ Universidad Simón Bolívar. Cúcuta-Colombia- E-mail: d.rivera@unisimonbolivar.edu.co

*Corresponding author: Diego Rivera-Porras, MSc. Universidad Simón Bolívar, School of Law and Social Sciences, Cúcuta, Colombia. E-mail: d.rivera@unisimonbolivar.edu.co

de la patología en los recién nacidos. El oído como uno de los órganos de los sentidos más importantes para el desarrollo y adquisición del ser humano en relación con el medio ambiente debe permanecer funcional. Si existen alteraciones congénitas, retrasarían el correcto desarrollo y a su vez generarían problemas para la adecuada adquisición del lenguaje. Por lo tanto, es necesario tener un correcto control gestacional para evitar los factores de riesgo asociados que podrían ocurrir por la pérdida auditiva. Es fundamental darle continuidad a la propuesta de investigación ya que con estos aportes podemos identificar la pérdida auditiva en edades tempranas y realizar una intervención oportuna.

Palabras clave: *Incompatibilidad sanguínea, factor RH, enfermedad hemolítica perinatal, hemólisis, eritroblastosis, ictericia, bilirrubina, hiperbilirrubinemia, kernicterus.*

INTRODUCTION

The ear is one of the main sensitive organs, which allows the process of learning, communication, and balance. To perform these functions, it needs the activity of each of the structures, connections, and neural processes related to hearing, and vascularization that comprise the outer, middle, and inner ear. When abnormal characteristics such as decreased hearing sensitivity, vertigo, or dizziness are present, they are due to an alteration that compromises the organ of hearing, which may be associated with genetic, hereditary, or acquired pathologies (1-3).

The vascularization of the ear is mostly found in the otic capsule and membranous labyrinth with the participation of the carotid system and the vertebrobasilar system which are composed of arteries that are responsible for the transport of blood flow (4,5,6). Rh incompatibility is a pathology that is caused by a reaction of the immune system when two incompatible blood groups are found during the gestation period leading to an affectation in the newborn (7-11).

Blood incompatibility is a condition that develops when a pregnant woman is Rh negative and the fetus is Rh positive and triggers the onset of erythroblastosis or hemolytic disease of the newborn (HDN) related to the loss of fetal red blood cells during or after birth (12),

This occurs because antibodies produced by the mother cross the placental barrier in response to the passage through the placental circulation of fetal erythrocytes inherited from the father and incompatible with the mother (1,13-15). Such incompatibility encompasses those erythrocyte antigen systems; the one with the highest occurrence is related to the ABO system, however, on many occasions, it has low clinical value. Other minor antigens such as Kell, Duffy, or MNS, generate a lesser degree of EHRN (15-17).

Thus, incompatibility due to the Rh system, made up of more than 50 antigens, is the one that generates the greatest problem, even though it is less common than ABO. The great affectation of the hemolytic process can become very serious, and there are also cases with moderate compromise, which can be considered hyperbilirubinemia, which is an event in which there is an abundance of bilirubin in the blood (18,19). When the blood cells are destroyed, a substance known as bilirubin is formed, which is impossible to get rid of in the newborn. Thus, it accumulates in the blood, tissues, and fluids of the baby's body, which is called hyperbilirubinemia (2,17,18). Bilirubin has a pigment or coloration that causes the skin, eyes and other tissues of the newborn to be affected by yellowish coloration, and the condition receives the name jaundice (13,18,19). During pregnancy, the placenta removes bilirubin from the baby. However, at birth, the newborn's liver must remain in charge of this function.

There are several types of hyperbilirubinemia, which include psychological jaundice, breast milk jaundice, jaundice due to insufficient breastfeeding, jaundice related to inadequate liver function, and, the focus of this research, hemolytic jaundice (20), which occurs when there is a disintegration of red blood cells caused by hemolytic disease of the newborn or by excess red blood cells that disintegrate naturally, producing bilirubin (3,11,21).

The purpose of this research is to provide clinical knowledge to give the audiologist accurate information about the affectation or consequences that may alter their professional field of action in audiological practice and in turn determine the importance of the provision of health services focused on gestational control. Therefore, the following questions have arisen in depth about

blood incompatibility and associated pathologies: How Rh incompatibility can generate hearing loss, how perinatal hemolytic disease can cause hearing loss, what hearing alterations can produce hyperbilirubinemia in the newborn, and what are the consequences of this disease in the newborn?

METHODOLOGY

The methodology developed was applied based on the conceptual foundations adopted by the PRISMA methodology for the active search of scientific articles through the construction of search equations. In addition, the criteria established by the PICO methodology were included for the construction of the clinical question. The review focused on the behavior of blood incompatibility and hearing.

Inclusion criteria

The inclusion criteria for the study were determined to be suitable for those investigations that raised the clinical, preventive, and pathophysiological patterns directly related to the alterations underlying the risk factor.

Exclusion criteria

As exclusion criteria, we took into account the texts on additive hereditary losses in the newborn, minor ABO, and Rh blood group incompatibility (22,23).

In addition, it should be noted that following the PRISMA methodology, the respective filter was applied to the documents found.

Research question

Likewise, from the qualitative perspective, the clinically answerable research question is established according to the criteria established by the PICO methodology where:

P (patient or basic health problem)

I (intervention or risk factor)

C (comparison)

O (outcome)

According to each criterion of the methodology, three questions arise:

Table 1. Research questions

	Question 1	Question 2	Question 3
P	Blood group incompatibility	Perinatal or newborn hemolytic disease.	Consequence of hyperbilirubinemia in the newborn.
I	Hearing loss	Hearing loss.	Hearing loss.
C	Not applicable	Not applicable.	Not applicable.
O	Explicit below	Explicit below.	Explicit below
Ask	How can Rh incompatibility lead to hearing loss?	How can perinatal hemolytic disease cause hearing loss?	What auditory alterations can hyperbilirubinemia produce in the newborn?

Source: Own elaboration

Subsequently, the search equations were elaborated with the descriptors relevant to the study that were the basis for the research,

bearing in mind that the databases searched were: PubMed, Scielo, ProQuest, DOAJ, Latindex, Dialnet, and EBSCO.

BLOOD, INCOMPATIBILITY AND HEARING

Table 2. Search equations

Independent Variable	Dependent Variable	Search equations
<ul style="list-style-type: none"> • HR Incompatibility. • RH blood group system. • Hearing loss. • Congenital hearing loss. 	Newborn	("Rh incompatibility" OR "blood group system" OR "hemolytic disease") AND ("newborn") ("Hearing Loss") AND ("Rh
<ul style="list-style-type: none"> • Hemolytic disease. • Fetal erythroblastosis. • Isoimmunization. • Hemolysis. • Anemia. • Bilirubin. • Hyperbilirubinemia. 		Incompatibility") AND ("Newborn") ("Erythroblastosis fetalis" OR "isoimmunization" OR "Bilirubin" OR "Hyperbilirubinemia" OR "Hemolysis" OR "anemia" OR) AND ("Hearing loss" OR "hypoacusis") AND ("Newborn")
<ul style="list-style-type: none"> • Pathological jaundice. • Physiological jaundice. 		("pathological jaundice" OR "physiological jaundice") AND ("newborn")

Source: Own elaboration

Once the search equations were constructed, a series of phases were followed to obtain the final sample of the documents that would be the basis of the review. These phases were:

1. *Identification phase*: in this phase, documents are searched in the various databases using the equations constructed.
2. *Selection and elimination phase*: the pertinent filters are made to select the sample so that it meets the selection criteria.
3. *Inclusion phase*: in this phase, the final sample is obtained, analyzed and used to construct the document.

RESULTS

The following identifies the filters used to identify the sample from the search equations.

The following is a diagram of the PRISMA methodology, which describes each of the phases in which the documents were eliminated and/or discarded until the final sample of 70 scientific articles that met all the selection criteria was obtained.

After the inclusion of the articles, a total of 71 scientific articles referred to topics such

as Rh incompatibility, hemolytic disease, and hyperbilirubinemia in newborns.

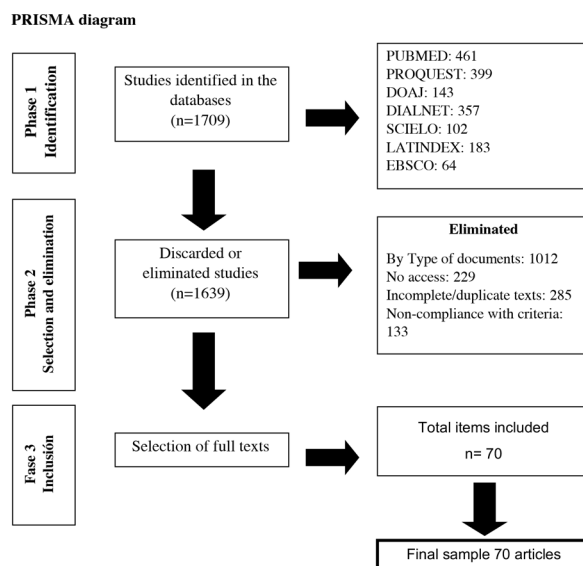
The search allowed us to determine that blood incompatibility can occur in two types, Rh and ABO. The maternal-fetal blood incompatibility that shows a higher rate of affectation at the audiological level is the incompatibility of the Rh blood group system since the mother's blood is Rh negative and the fetus is Rh positive and this shows a higher probability of being born with disabilities. This implies that the mother's body will develop a D antigen or Rh protein that will not affect the first child but the second, since this works as a means of defense that can cause a rupture of red blood cells in the fetus at the moment of direct contact.

Likewise, the behavior of the hemolytic disease in the newborn is highlighted due to the maternal-fetal blood incompatibility, the symptoms present, and the diversity of affectations that could be generated; As in hearing, which consequently develops an auditory neuropathy, non-genetic congenital hearing loss, at the bilateral level of sensorineural type, because, during the disease, the process of hemolysis occurs, interrupting the transport of oxygen and nutrients to organs and body tissues, causing hypoxia due to ischemia that can lead to necrosis, irreversible damage that sometimes is fatal.

Table 3. Document filtering

Search equation	Database	Total found	Type of document	Deleted documents			Total Sample
				Incomplete/duplicated texts	No access criteria	Non-compliance with variable	
("Rh incompatibility" OR "blood group system" OR "hemolytic disease") AND ("newborn")	PubMed	98	23	34	23	10	8
	ProQuest	138	99	14	16	7	2
	DOAJ	76	64	11	0	0	1
	Dialnet	59	32	11	8	5	3
	EBSCO	33	19	9	4	0	1
("Hearing Loss") AND ("HR Incompatibility") AND ("Newborn")	PubMed	115	102	4	0	0	9
	ProQuest	145	82	26	21	13	3
	Latindex	156	109	21	19	4	3
	Dialnet	209	178	23	4	2	2
("Erythroblastosis fetalis" OR "isoimmunization" OR "Bilirubin" OR "Hyperbilirubinemia" OR "Hemolysis" OR "anemia" OR) AND ("Hearing loss" OR "hypoacusis") AND ("Newborn")	PubMed	146	58	43	27	11	7
	EBSCO	31	12	2	9	4	4
("pathological jaundice" OR "physiological jaundice") AND ("newborn")	ProQuest	76	32	6	26	7	5
	Latindex	27	8	0	13	5	1
("Newborn")	Dialnet	89	34	4	32	17	2
	PubMed	102	52	11	23	9	7
	Scielo	102	72	3	15	9	3
	ProQuest	40	17	4	11	4	4
	DOAJ	67	19	3	34	6	5
Total		1 709	1 012	229	285	113	70

Source: Own elaboration



Source: Own elaboration

BLOOD, INCOMPATIBILITY AND HEARING

Table 4. Sample ratio

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	ProQuest	Sangre total reconstituida "vieja", como alternativa de uso en exanguiotransfusión en enfermedad hemolítica del recién nacido.	Caballero-Noguéz, Jiménez, Cahuanzi-Jacobo, Méndez Durán & Caballero-Flores.	2016	Clinical case study	"The prognosis in neo-natal neurodevelopment will be profoundly related to serum BST levels" (17).
	PubMed	Molecular study of Cw/Cx antigens and frequency of Rh phenotypes in south-east Brazilian blood donors.	Costa, Souza Silva, Chiba, Cruz, Langhi Junior & Bordin.	2018	Molecular analysis.	"This study showed the prevalence of the RhD+ phenotype in the Brazilian population, and that through the molecular study" (9).
	PubMed	Rhesus factor: management in pregnancy.	Alcocer-Díaz, Preciado-Valencia, Zamora-Llanos & Acebo-Gutiérrez	2021	Descriptive and documentary type.	"The incompatibility of the mother and fetus for the Rh factor could cause the occurrence of the development of pathologies such as erythroblastosis fetalis or hemolytic disease of the newborn" (10).
	PubMed	Enfermedad hemolítica del recién nacido por anti-C y anti-E.	Zavala, Huerta & López.	2011	Case Study	"The presence of anti-c and anti-E antibodies was determined in the mother's serum and glued in the erythrocytes of the newborn" (24).
	PubMed	Enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos antieritrocitarios maternos.	Laitano.	2013	Systematic review.	"The implementation of actions for the prevention of maternal immunization is necessary to avoid the occurrence of hemolytic pathology of the newborn" (25).
	ProQuest	Criterios de alta hospitalaria del recién nacido a término sano tras el parto.	Rite Gracia, Pérez Muñozuri, Sanz López, Leante Castellanos, Benavente Fernández, Ruiz Campillo et al. .	2017	Systematic review.	"Infants discharged before 48 h after birth would have to be assessed between the third and fourth day of life" (26).
	PubMed	Metodologías de Evaluación Fonoaudiológica del Componente Pragmático del Lenguaje en Infantes.	Portilla & Mogollón.	2015	Systematic review.	"In the methodologies found, there is no one that allows accounting for the assessment of the illocutive, perlocutive, and locutionary aspects and communicative performance" (27).
	EBSCO	Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO.	Villegas Cruz, Durán Menéndez, Alfonso Dávila, López De Roux, Cortina, Vilar Carro & Orbeal Aldama.	2007	Clinical case follow-up.	"Phototherapy is the least serious treatment, but one must be alert for an unusual occurrence of a sign and thus make a relevant and effective action that decreases morbidity" (28).
	DOAJ	Hemolytic disease of the newborn by isoimmunization to minor blood groups. A weird case.	Ferrer Montoya, Laurezo González & Ávila Sánchez.	2016	Clinical case study	"To the attention that with the decline of hemolytic anemia due to Rh incompatibility, it should be taken into account counts jaundice and hemolysis secondary to unusual or minor clusters" (29).
	Dialnet	Tratamiento de la anemia hiporegenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante.	Donato, Baeciedoni, García, Schwartzman & Vain.	2009	Prospective observational study.	"Erythropoietin is a potentially useful and safe treatment. Its efficacy would have to be confirmed in future randomized studies" (30).
	Dialnet	Hemolytic disease of the newborn blood incompatibility: clinical characteristics, risk factors, and diagnostic methods.	Bohórquez Guerrero, Rocafuerte Alvarado, Mena Villarreal, Saavedra Aguilar & Satama Pereira.	2022	Systematic review.	"The consequences of not predicting HDN can result in acute anemia, brain damage, and cardiac arrest in the neonate" (31).
	PubMed	Protocolo de consenso (SETS/SEGO) del diagnóstico y prevención de la enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN).	Muniz-Díaz, Oyonarte, Rodríguez-Villanueva, Parra & Santiago.	2010	Practical guide.	"Diagnosis and prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn is key to preventing multiple diseases" (32).

(continue in page 837...).

Table 4. Sample ratio (continue from page 836).

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	PubMed	Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negative.	Insunza, Behnke, Carrillo.	2011	Meta analysis.	"HPE due to RhD iso-immunization has decreased markedly, however, it will remain a possibility in perinatology" (33).
	Dialnet	Ayudas para la marcha en la parálisis cerebral infantil/Help for the March in the Child Cerebral Palsy.	Bermejo Franco.	2012	Systematic review.	"Proven effectiveness of orthopedic treatment on the handicaps and individualities of each child" (34).
	PubMed	La encefalopatía hipóxico isquémica en una unidad de cuidados intensivos.	Franco Argote, Coca Álvarez, Domínguez Dieppa, Amador & Almeida.	2017	Descriptive, longitudinal investigation in 46 neonates.	"Among neonates with hypoxic encephalopathy, those born at term predominate" (35).
	Dialnet	Incompatibilidad Rh en el embarazo.	Vizuela, López, Balon & Zam-brano	2019	Case study	"Rh incompatibility in pregnancy occurs in Rh-negative patients whose father is Rh-positive, resulting in a blood incompatibility disorder in the product that causes hemolytic disease in the fetus" (1).
	PubMed	Cumplimiento de la normatividad vigente para la detección temprana de la hipocausia neonatal.	Rojas Godoy, Rivas Muñoz. & Gómez Gómez	2014	Cross-sectional study, the medical records of all children born in a certain period of time were reviewed.	"None of the children were screened for neonatal hearing loss because according to their characteristics it was not necessary" (4).
	PubMed	Neuropatía auditiva, diagnóstico y manejo audiológico.	Cañete.	2008	Meta-analysis.	"Clinical conditions associated with NA/DA include hyperbilirubinemia, neurovegetative diseases" (5).
	PubMed	Prevalencia de hipocausia y factores de riesgo asociados en recién nacidos del estado de Colima, México.	Gómez Pichardo, Martínez Contreras, Ochoa Brust & Vázquez.	2013	Cross-sectional study with patients.	"Otoacoustic emissions are an appropriate test for hearing screening in newborns" (36).
("Hearing Loss") AND ("HR Incom-patibility") AND ("Newborn")	PubMed	Hipocausia: identificación e intervención precoces.	Benito Orejas & Silva Rico.	2017	Meta analysis.	"The causes of childhood hearing loss are numerous, and knowledge of them is evolving as genetics develops" (37).
	PubMed	Prevalencia de hipocausia en recién nacidos sanos en un hospital de tercer nivel de atención. Detección mediante tamiz auditivo neonatal.	Peña-Alejandro & Contreras-Rivas.	2018	Hearing screening.	"It is estimated that approximately 61% of the population suffers from hearing loss from birth" (38).
	Dialnet	Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo.	Flores Compadre, Cruz, Orozco & Vélez.	2013	Meta analysis.	"The existence of secondary neuronal damage ranging from days to weeks after the hypoxic event highlights the importance of early assessment and intervention to prevent the sequelae of this brain insult" (39).
	ProQuest	Tamizaje auditivo neonatal en pacientes de alto riesgo con otomisiones acústicas: evaluación de resultados.	Ordóñez, Díaz Patiño, González-Marín, Rueda, Silva, Ramírez et al.	2018	Clinical case follow-up.	"Congenital infection as a risk factor was present in 2.4% only with the presence of Toxo-plasmosis, of which 2 ears presented cofosis" (40).
	PubMed	Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de Rh: presentación de un caso.	Pérez Escalante & González.	2017	Case study.	"Generalized cutaneous mucosal jaundice and improvement after phototherapy and exchange transfusion" (41).
	Latindex	Association of family history and consanguinity with permanent hearing impairment	Selvarajan, Anuchalam, Bellur , Mandke & Nagarajan.	2022	Neonatal screening.	" Family history and consanguinity seem to be an important risk factor of hearing impairment both in isolation and in combination" (42).

(continue in page 838...).

BLOOD, INCOMPATIBILITY AND HEARING

Table 4. Sample ratio (continue from page 837).

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	Latindex	La discapacidad auditiva. Principales modelos y ayudas técnicas para la intervención.	Carrascosa García	2015	Systematic review.	"Hearing impairment makes it possible to get to know minors better" (43).
	Latindex	Detección precoz de la hipoaousia infantil.	Delgado Domínguez.	2011	Meta analysis.	"Early detection of childhood hearing loss" (44).
	PubMed	Comportamiento de la hipoaousia no sindrómica en una familia del municipio de Urbano Noris.	Noris Holguín, Márquez Ibáñez & Santana Hernández.	2017	Case studies.	"The great clinical heterogeneity described for hypoaousis was corroborated" (45).
	PubMed	Recomendaciones CODEPEH 2014 para la detección precoz de la hipoaousia diferida.	Núñez-Batalla, Jándenes-Casubón, Sequí-Cañet, Vivanco-Allende & Zubicaray-Ugarteche.	2016	Systematic review.	"Early identification of deferred disorders requires special attention and expertise among all professionals who care for children during their childhood" (46).
	PubMed	Atención del recién nacido sano.	Pezotti Rentería, Alvarado Vega, Segura Roldán, Fernández Lafontaine, de Sarasqueta & Vincent.	1981	Case study.	"Early detection of conditions not evident at the newborn stage would be a major biological disadvantage" (47).
	ProQuest	Tamizaje universal de hipoaousia en el recién nacido.	Alvo, Der & Délano.	2010	Screening study.	"The need for a universal screening program for children with hearing loss is becoming increasingly evident" (48).
	ProQuest	Hipoaousia mediante emisiones otoacústicas en el recién nacido de la UCIN.	Castellanos-Coutiño, Santamaría-Muñoz & Escobar-Carrillo.	2012	Prospective study	"Otoacoustic emissions proved to be a useful tool in screening for cochlear damage in the high-risk newborn in the NICU" (49).
"Erythroblastosis fetalis" OR "isoimmunization" OR "Bilirubin" OR "Hyperbilirubinemia" OR "Hemolysis" OR "anemia" OR) AND ("Hearing loss" OR "hypoaousis") AND ("Newborn")	PubMed	Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares.	Javiera Fuenzalida & Jorge Carvajal	2014	Meta-analysis.	"Feto-maternal isoimmunization can lead to EHP disease. The main cause remains ABO incompatibility, followed by RhD isoimmunization" (2).
	ProQuest	Hiperbilirubinemia neonatal agravada.	González, Uría, Morán, López, Aguilar & Pérez.	2010	Descriptive and retrospective study of 173 newborns.	"Aggravated neonatal hyperbilirubinemia constitutes a health problem. Aggravating factors are prematurity and low birth weight" (3).
	Dialnet	Transfusión intrauterina: tratamiento de anemia fetal severa en el Centro de Referencia Perinatal Oriente.	Trinidad Pinochet, Susana Aguilera, Daniela Cisternas, Rodrigo Terra, Sergio De La Fuente & Juan Guillermo Rodríguez.	2019	A retrospective descriptive analysis of the cases of fetal anemia requiring transfusion in the hospital was performed.	"A mortality rate of 3.7% associated with the procedure was reported" (7).
	EBSCO	The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: definitions, diagnosis, and treatment of the kernicterus spectrum disorders (KSDs).	Shapiro, Le Pichon, Riordan & Watchko.	2017	Systematic nomenclature based on pathophysiological and clinical criteria.	"The adoption of a systematic nomenclature for the spectrum of clinical consequences of hyperbilirubinemia will help to unify the field and promote more effective research" (11).
	ProQuest	Isoimmunización ABO en recién nacidos en Pinar del Río.	Hernández Castro, Iglesias Castro & Abascal González.	2017	Observational, descriptive, and cross-sectional research.	"ABO isoimmunization is a frequent cause of severe hyperbilirubinemia between the second and seventh day of life, indirect bilirubin determined between 24 and 36 hours of life allows us to identify newborns with the possibility of developing severe hyperbilirubinemia" (12).

(continue in page 839...)

Table 4. Sample ratio (continue from page 839).

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	EBSCO	Hemolytic disease in fetuses and newborns due to antibodies against the M-antigen.	Páez, Jiménez & Conedror.	2021	Case study.	"Although anti-M antibodies do not usually play a significant role in HDFN, it highlights the importance of identifying the presence of antibodies that may be crucial in preventing HDFN and lead to new recommendations for screening and timely treatment of hemolysis in newborns" (13).
	EBSCO	Anti-E alloimmunization in a pregnancy with a low antibody titer E.	Nakamishi, Oishi, Nakamura, Murakami, Ono, Nozawa, Kitamura & Sengoku.	2020	Case study.	"The potential risk of hemolytic disease should be considered in cases with such low titers" (14).
	Latindex	Disfunción neurológica inducida por bilirrubina.	Campistol, Galvez, Cazorla, Málaga, Iriando & Cusí.	2012	Case study.	"All patients presented clinical manifestations in the neonatal period, and more or less severe neurological sequelae in all 6 survivors" (15).
	ProQuest	Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal.	Durán, García & Sánchez.	2015	Systematic review.	"The most effective light therapy is LEDS, while sheets increase the effectiveness of light therapy, and the neonate's diaper can be removed when bilirubin has increased" (16).
	PubMed	Encefalopatía por Kernicterus: Serie clínica.	Hernandez, Schmidt & Huete.	2013	Clinical case.	"Kernicterus is a devastating disease that is still present in the national reality" (18).
	PubMed	The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia.	El-Lahony, Saleh, Habib, Shehata & El-Hawy a.	2020	Clinical case.	"PO therapy in conjunction with iron, vitamin E, and folic acid, stimulated erythropoiesis and significantly reduced the need for blood transfusion in AOP" (22).
	PubMed	Guía de manejo obstétrico y neonatal em mães aloimmunizadas.	Rivas, Marcalain, Recouso, Silveira, Bentos, Alonso, et al.	2021	Meta analysis.	"It's fundamental that the immunohematology laboratories of the haemotherapy and transfusion medicine services be in charge of diagnostic studies of erythrocyte alloimmunization" (23).
	EBSCO	Pigmentación intrínseca verde en dentición temporal asociada a hiperbilirrubinemia neonatal: Reporte de un caso.	Gabriela, Aportela, Angélica, Mendoza, Domínguez & Javier.	2015	Clinical case study.	"The case presented, a child of two years ten months age with a history of hyperbilirubinemia that was the primary dentition green as a result of the deposit of bilirubin in the dental tissues" (21).
	PubMed	Implicaciones clínicas de incompatibilidad RH entre feto-madre, riesgos y tratamiento.	López Carvajal, Viteri Luzuriaga, Frías Ponce & Quinto Mina.	2021	Systematic review.	"Rh incompatibility is a maternal condition that warrants sequential follow-up to favor perinatal outcomes" (50).
	PubMed	Factores asociados a hipoacusia basados en el programa Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana.	González-Jiménez, Delgado-Mendoza, Rojano-González, Valdez-Izaguire, Gutiérrez-Aguilar, Márquez-Celedonio & González-Santes.	2017	Analytical, cross-sectional study with neonates.	"The incidence of hearing impairment in newborns diagnosed was (5/234 newborns)" (51).
	PubMed	Guías para la transfusión de sangre y sus componentes.	Salazar.	2003	Meta-analysis.	"Transfusion therapy has reduced mortality and prolonged and improved quality of life" (52).
	ProQuest	Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido.	Villalobos-Alcázar, Guzmán-Bárceñas, González-Pérez & Rojas-Hernández.	2001	Retrospective, case-control study.	"The promoter factors identified in both groups were sepsis and fasting" (53).
	ProQuest	Anemias hemolíticas autoinmunes.	Mejía-Arregui	2005	Systematic review.	"Isoimmune hemolysis occurs as a consequence of a conflict between red blood cells and antibodies when one of these two factors is exogenous" (54)

(continue in page 840...).

BLOOD, INCOMPATIBILITY AND HEARING

Table 4. Sample ratio (continue from page 839),

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	Dialnet	Relación entre hiperbilirrubinemia neonatal e hipoaucasia neurosensorial.	Corujo-Santana, Falcón-González, Borcoski-Barreiro, Pérez-Plasencia & Ramos-Maciás.	2015	Retrospective study.	"The percentage of infants with a diagnosis of sensorineural hearing loss among newborns with hyperbilirubinemia at birth is higher than expected in the general population" (55).
	ProQuest	Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal. Hospital Infantil los Ángeles de Pasto.	Galíndez-González, Carrera-Benavides, Díaz-Jiménez & Martínez-Burbano.	2017	Observational, descriptive, and retrospective, and quantitative study.	"Neonatal jaundice is associated with both modifiable and non-modifiable maternal and neonatal factors, which can be addressed with appropriate strategies to reduce the burden of disease" (6).
	ProQuest	Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término.	Nacari Vera.	2019	Systematic review.	"The prevalence of neonatal jaundice is variable worldwide" (8).
("pathological jaundice" OR "physiological jaundice") AND ("newborn")	DOAJ	Hiperbilirrubinemias hereditarias: Un diagnóstico diferencial a considerar en ictericia.	Díaz Gutiérrez, García Sáenz & Ortiz Orrego	2019	Systematic review.	"The knowledge of these syndromes is important given the high index of suspicion required for its diagnosis and its differentiation from other hepato-biliary pathologies of greater risk and severity." (19).
	DOAJ	Factores maternos y neonatales asociados a la ictericia del recién nacido en el hospital regional Moquegua, 2014-2015.	Quintanilla Flores.V	2016	Observational study.	"Maternal age and type of delivery are maternal factors associated with jaundice; associated neonatal factors are ABO group incompatibility, breastfeeding, and early contact" (20).
	Scielo	Conducting systematic reviews of association (etiology): the Joanna Briggs Institute's approach.	Moola, Munn, Sears, Stetev, Currie, Lisy, Mu.	2015	Descriptive study.	"Systematic evidence review is the research method that underpins the traditional evidence-based approach to healthcare" (56).
	PubMed	El sistema inmune neonatal y su relación con la infección.	Herrera Aguirre, Rodríguez Tapia, Suarez Aceves and Hernández Bautista.	2013	Systematic review.	"It is necessary to be alert to the recognition of neonatal risk factors" (57).
	DOAJ	Neonatal hiperbilirrubinemia, acute bilirubin encephalopathy, and Kernicterus: The continuum is still valid in the 21st century.	Mesquita & Casarelli.	2017	Meta-analysis.	"Hyperbilirubinemia continues to be a neonatal health problem today" (58).
	DOAJ	Prevalencia de ictericia en el período neonatal en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires.	Aspres, Boccacchio, Tovo, Molina, Ferreira.	2011	Neonatal screening-Case follow-up.	"Neonatal jaundice in infants ≥ 35 weeks' GA attended in Pediatric ICU continues to be a problem for the health care team and their families" (59).
	PubMed	Hipoauctasia neonatal, secundaria a hiperbilirrubinemia.	Garay-Mendoza & Murillo-Hernández.	2007	Thirty newborns with jaundice and hyperbilirubinemia were studied with PEATc.	"Bilirubin level between 16 mg/dL in a jaundiced neonate is sufficient to study possible central nervous system damage" (60).
	ProQuest	La ecografía clínica permite visualizar la causa de la ictericia patológica en lactantes y niños.	Kippes.	2015	Descriptive study.	"Ultrasonography plays an indispensable role in the evaluation and follow-up of infants and children with jaundice" (61).
	DOAJ	Guidelines for the prevention, detection, and management of hyperbilirubinemia in newborns of 35 or more weeks of gestation.	Sánchez-Redondo, Leante Castellanos, Benavente Fernández, Pérez Munizuri, Rite Gracia & Ruiz Campillo.	2017	Meta-analysis.	"Hyperbilirubinemia is one of the most frequent causes of hospital readmission during the first week of life" (62).
	Scielo	Trastorno Específico del Desarrollo del Lenguaje en una población infantil colombiana.	Hincapié, Giraldo, Lopera, Pineda, Castro, Lopera, Mandiata, Jaramillo, Atboleda & Aguirre.	2008	Case study.	"The great clinical heterogeneity described for hypoacusis was corroborated" (63).

(continue in page 841...).

Table 4. Sample ratio (continue from page 840).

Crossing	Database	Title	Author(s)	Year	Method	Conclusion
	PubMed	Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia.	Rebollar-Rangel, Escobedo-Torres & Flores-Nava.	2017	Review of files.	"The main cause of admission for neonatal jaundice was due to ABO group incompatibility followed by phys-iological jaundice, sepsis, and low birth weight" (64).
	PubMed	Immunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO.	Arenas & Pradilla.	2015	Meta-analysis.	"Jaundice remains a frequent entity in the neonatal stage and implies a high risk of mainly short- and long-term neurological complications" (65).
	PubMed	Prevalencia de ictericia neonatal patológica en el servicio de Neonatología del hospital universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia estado Carabobo, Venezuela.	Rodríguez, Rojas, Ruiz, Peñuela & Naguanagua.	2012	Prospective study.	"The majority of cases were attributable to ABO incompatibility" (66).
	PubMed	Evaluation of neonatal hemolytic jaundice: clinical and laboratory parameters.	Cherepnalkovski, Krzeli, Zafi-rovska-Ivanovska, Gruev, Markic, Aluloska & Piperkovska.	2015	Case Study	"The laboratory profile in cases of ABO/Rh isoimmunization shows the hemolytic mechanism of jaundice" (67).
	SciELO	Neuropatía auditiva y cribados neonatales.	Trinidad Ramos & Trinidad Ruiz.	2015	Review of files.	"Auditory neuropathy may go undetected in programs based on the use of otoemissions as the first level of screening" (68).
	ProQuest	Caracterización casos de ictericia neonatal desde una perspectiva de enfermería.	Bello Carrasco, García Delgado, Santos Alvarez & Rio Frio	2018	Quasi-experimental	"We can say that the implementation of educational strategy contributes to improving the level of knowledge. And thus provide a quality service and warmth" (69).
	PubMed	Neuropatía auditiva en México: la importancia de realizar potenciales auditivos de tallo.	Rubio-Partida, Celis-Aguilar, Verdiales-Lugo, Castro-Urquiza, De la Mora, Fernández & Coutinho-de Toledo	2020	Narrative literature review.	"The importance of performing otoacoustic emissions and auditory evoked potentials in the population lies in the improvement of the quality of life of people" (70).

Source: Own elaboration.

ANALYSIS AND DISCUSSION

The ear is one of the main organs that gives us direct access to language and human communication. To achieve its functioning, interdisciplinary work must be carried out in which different structures are involved, such as anatomical structures, irrigation, and brain function (23,25).

Hearing loss very early in life can have multiple deleterious effects on the newborn, most commonly related to speech and language attainment (13,33,56).

During pregnancy, it is possible to contract or acquire diseases that can affect the baby and its development. Therefore, it is important to perform each of the tests or routine analyses that help us to rule out a high-risk pregnancy, the hemogram is a clinical examination that provides information on the presence of red blood cells, white blood cells, platelets, hemoglobin status, and hematocrit, as well as blood group and Rh factor (20).

The Rh factor is a protein found in red blood cells and is present in Rh-positive individuals, i.e. Rh-negative individuals do not carry this protein. When the father and mother are not Rh similar, i.e. Rh negative or Rh positive, it is called Rh incompatibility (17,28).

Blood incompatibility is an affectation in the blood that can cause changes or alterations in the organism that lead to pathologies that can compromise organs or structures of the human body that fulfill one or several functions (29). In this case, the ear is one of the organs that due to its irrigation and function can have an affectation.

The diagnostic analysis of the fetal problem due to Rh (D) conflict should be performed progressively based on clinical and complementary tests. In the case of an Rh (D) negative pregnancy, a study of the paternal group and factor is required to identify the risk of Rh incompatibility. If the father is Rh (D) negative, normal prenatal care is continued, since there is no risk of developing Rh (D) incompatibility. If, on the contrary, it is positive, it is necessary to check the mother for the appearance of immune antibodies using the indirect Coombs' test, to establish whether or not she is sensitized (7,30,31,33).

Sensitization occurs in Rh-negative women due to the passage of Rh-positive fetal blood into the maternal circulation, which can be spontaneous or due to feto-maternal hemorrhage. The origin of the occurrence of passage of fetal blood occurs when the placenta separates at the time of delivery, which is why it is necessary to administer anti-D immunoglobulin within 72 hours of this event (15).

At the moment of the blood transfusion, the D antigen is produced in the mother that will directly affect the second child at the moment of the delivery or if a hemorrhage or miscarriage occurs, this antigen reacts to the Rh positive factor as a means of defense against the red blood cells of the fetus considered a foreign agent. This results in a lack of irrigation or passage of the bloodstream to the medulla oblongata and produces an affectation in the ventral nuclei and, therefore, the decussation or synapsis of the auditory impulse will not take place (36,39).

Rh incompatibility results in PNHD (perinatal hemolytic disease), as a result of the degree of hemolysis and compensatory erythrocyte production generated by the fetus (11,29,34). In 1932, Diamond, Blackfan, and Batty described Erythroblastosis foetalis. Smith called this entity a hemolytic disease of the fetus and newborn and today due to new knowledge about it were named perinatal hemolytic disease (PNHD) (15,35). Hemolytic disease of the fetus and newborn is an autoimmune immunological pathology, where there is a relationship with the destruction of fetal erythrocytes (red blood cells) at or after birth, caused by maternal antibodies that cross the placental barrier, which occurs in response to the passage of fetal erythrocytes inherited from the father and incompatible with the mother into the placental circulation; it can generally affect the second or subsequent pregnancies, after the sensitization of the mother (38,69). To establish the onset of the disease, the following conditions must be present: the mother must develop an immune response against the fetal red blood cell antigen, the maternal antibody must be able to cross the placental barrier and it must enter the fetal circulation (36-38).

When this attack on the red blood cells occurs, they are broken down and destroyed. This process is called hemolysis and results in anemia, which is highly dangerous because it limits the ability of

the blood to carry oxygen to the organs and tissues of the fetus or newborn. In response, the fetus tries to generate more red blood cells rapidly in the bone marrow, liver, and spleen; these new red blood cells are called erythroblasts, characterized by their immaturity and, as the red blood cells break down, a substance called bilirubin is formed which the fetus cannot easily get rid of and in which the placenta intervenes helping to eliminate it but at low rates. The remainder may accumulate in the blood and other tissues and fluids of the body (39-41).

Subsequently, complications may vary from mild to severe; during pregnancy, mild to severe stages of anemia may occur, affecting other organs. Hydrops fetalis, which carries a higher risk, may develop. In this condition, the heart fails and large amounts of fluid accumulate in the tissues and organs of the fetus, running the risk of intrauterine death (13,22,42). If the fetus is born, complications remain at high risk with severe jaundice (53). And its relationship with hearing loss is directly associated with the vertebrobasilar system responsible for blood supply, irrigating most of the inner ear (43,44), and also with the basilar membrane. These cells interpret the information and secrete a chemical substance that will be transformed into electrical impulses that the auditory nerves will carry to the brain, in the presence of the pathology the membrane will not have any functionality, remaining static, without generating any movement and pressure on the cells, causing a cochlear alteration of neurosensory type (46,57). Several investigations refer that there are many causes of congenital or neonatal hearing loss; classified within the non-genetic congenital and bilateral types in which the behavior of the pathophysiological agent occurs simultaneously in the ears in prematurity, especially when it is related to fetal erythroblastosis and hypoxia (42,43).

Hyperbilirubinemia is a condition in which there is too much bilirubin in the newborn's blood (47,48). It occurs when red blood cells break down, and a substance called bilirubin is formed, at which time the newborn cannot get rid of it and it accumulates in the blood and other tissues and body fluids of the newborn, this is called hyperbilirubinemia. Although low bilirubin levels are not a problem, it is considered physiological jaundice since it is very frequent

in 60 % of term newborns, characterized by low bilirubin levels, its time of appearance is after 24 hours of life and it is considered a benign condition. However, large amounts of bilirubin can circulate to the tissues in the brain and cause seizures and brain damage; this is considered pathological jaundice, which is characterized by high levels of bilirubin before 24 hours of birth and is considered a high-risk condition capable of producing complications in the newborn (61).

Hyperbilirubinemia is considered one of the pathological conditions in newborns (33,34,48), especially in children with other risk factors. The effects include neurological problems such as Kernicterus, in which there is generalized encephalopathy that refers to a syndrome of brain dysfunction and sensorineural deafness (39), due to the frequency of jaundice in the newborn, studies confirm that it can generate sensory hearing loss (59). The Joint Committee on Infant Hearing shows that taking into account that sensorineural hearing loss or deafness can be caused by high levels of bilirubin causing hyperbilirubinemia and Ictericia, as long as jaundice is considered high risk, i.e., pathological jaundice (49,61).

In a study at INPER (Instituto Nacional de Perinatología) in Mexico City with 5,109 newborns in 2013, hyperbilirubinemia was more frequent in male newborns (15,57). The most frequent etiology was Rh incompatibility, in relation to the gestational time the most frequent hypoacusis occurs in preterm newborns, the minimum and maximum range of hyperbilirubinemia with which hypoacusis was diagnosed was 18.7- 22.2 mg/dL, presenting 10 % of auditory neuropathy; which contrasted with our findings. However, no study correlates the bilirubin level with the degree of hypoacusis, so a comparison is not possible (5,44,66).

Some studies contradict the INPER research, such as the study by Suresh and Lucey (2015) who state that they did not find any case of hearing loss despite prolonged exposure to high bilirubin values, which led them to indicate that bilirubin is not as toxic to the auditory system as it is supposed to be (46,52,57). On the other hand Parodi (2013) with his research on "causes of auditory neuropathy" reaches a point where he states that the auditory pathway is vulnerable due to the high levels of bilirubin in the newborn,

being the cause of AN (34,35,67). This analysis leads us to believe that although the inner ear is interrupted due to its irrigation by high levels of bilirubin in the blood, there are very few studies on the hyperbilirubinization of the auditory system. There are very few studies on hyperbilirubinemia in relation to hearing loss in newborns, but this does not mean that most of the evidence found does not lead us to the relationship that hyperbilirubinemia has with hearing loss in newborns, since neurosensory impairment appears as a result of increased bilirubin in the circulation, but it has not been shown that there is a proportional relationship between studies that lead to an exact criterion with (52,53,66,67). The present study, with an appropriate methodological design, finds important factors and various pathologies related to bilirubin and its strong relationship with hearing loss that could be of great importance for future studies.

CONCLUSIONS

In the exhaustive search of the bibliography for the systematic review, minimal information was found on the affection that Rh incompatibility has on hearing; in addition, blood incompatibility is a relevant pathology since means of immunoglobulin prevents the activation of anti-D that can cause an affection to the fetus at the moment that a blood transfusion occurs. Likewise, Rh incompatibility presents a retro-cochlear affection directly affecting the ventral nuclei found in the medulla oblongata leading to non-genetic congenital deafness.

In Colombia, Resolution 412 of 2000 is mandatory, which refers to the audiological assessment for early detection of neonatal hearing loss by referring newborns to the performance of evoked auditory potentials that are irrigated under high-risk criteria. In the field of Speech-language pathologist, it is important to implement promotion and prevention, as well as to be part of the interdisciplinary work for maternal-fetal care with a high-risk index.

Likewise, it was observed that the most affected by hyperbilirubinemia in newborns are males with high levels of bilirubin in the blood. This allows us to conclude from the research that

the study of hyperbilirubinemia was based on the picture of pathological jaundice since it presents high degrees of danger at the cerebral level. Therefore, it is necessary to continue with future proposals in relation to the investigated subject.

It should be noted that, due to its ambiguity, not much scientific evidence was found in relation to hyperbilirubinemia and its auditory affection. However, the perinatal hemolytic disease continues to prove to be a risk factor for both the fetus and the mother, which is why it should be prioritized at two points in time, during the gestational period and delivery.

Finally, it was found that perinatal hemolytic disease produces a bilateral sensorineural hearing loss, but without specifying the degree of severity in the newborn, which would lead to alterations in its development. In clinical practice, the participation of the speech therapist and/or specialist audiologist within the interdisciplinary team led by the obstetrician is essential, considering the risk factor to which the newborn is exposed and the consequences that would be generated.

REFERENCES

1. Vizueta CC, López SB, Balon BJ, Zambrano BR. Incompatibilidad Rh en el embarazo Rh. *Dominio las Ciencias*. 2019;3(4):32-46.
2. Fuenzalida JC, Carvajal JC. Manejo de la embarazada con isoimmunización por anticuerpos irregulares. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(4):315-322.
3. González AC, Uría RMA, Morán RA, López IB, Aguilar RD, Pérez MR. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. *Rev Cub Pediatr*. 2010; 82(3):13-19.
4. Rojas Godoy AL, Rivas Muñoz FA, Gómez Gómez O. Cumplimiento de la normatividad vigente para la detección temprana de la hipoacusia neonatal. *Rev Salud Pública*. 2014;16(3):462-472.
5. Cañete OS. Neuropatía auditiva, diagnóstico y manejo audiológico Auditory neuropathy / dyssynchrony, assessment and audiological management. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2008;69:271-280.
6. Galíndez-González AL, Carrera-Benavides SR, Díaz-Jiménez AA, Martínez-Burbano MB. Factores predisponentes para ictericia neonatal en los pacientes egresados de la UCI neonatal, Hospital Infantil los Ángeles de Pasto. *Univ y Salud*. 2017;19(3):352.

7. Pinochet D T, Aguilera P S, Cisternas O D, Terra V R, De La Fuente G S, Rodríguez A JG. Transfusión intrauterina: Tratamiento de anemia fetal severa en el Centro de Referencia Perinatal Oriente. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019;84(5):340-345.
8. Ñacari Vera M. Prevalencia de ictericia neonatal y factores asociados en recién nacidos a término. *Rev Méd Panacea.* 2019;7(2):63-68.
9. Costa SS, Souza Silva TC, Chiba AK, Cruz BR, Langhi Junior DM, Bordin JO. Molecular study of Cw/Cx antigens and frequency of Rh phenotypes in southeast Brazilian blood donors. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(8):10-12.
10. Alcocer-Díaz S, Preciado-Valenci a HT, Zamora-Llanos LF, Acebo-Gutiérrez JM. Rhesus factor: management in pregnancy. *Polo del conocimiento.* 2021;6(9):441-461.
11. Shapiro S, Le Pichon JB, Riordan SM, Watchkoe J. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13:199-209.
12. Hernández Castro M, Iglesias Castro TC, Abascal González H. Isoinmunización ABO en recién nacidos en Pinar del Río. *Rev Cienc Méd Pinar del Río [Internet].* 2017;21(4):24-32.
13. Páez M, Jiménez M, Corredor A. Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido por aloanticuerpos contra el antígeno M. *Biomédica.* 2021;41(4):643-650.
14. Nakanishi K, Oishi Y, Nakamura E, Murakami K, Ono M, Nozawa A, et al. Anti-E alloimmunization in a pregnancy with a low antibody titer. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020;47(4):614-616.
15. Campistol J, Galvez H, Cazorla AG, Málaga I, Iriondo M, Cusí V. Disfunción neurológica inducida por bilirrubina. *Neurología.* 2012;27(4):202-211.
16. Durán M, García JA, Sánchez A. Efectividad de la fototerapia en la hiperbilirrubinemia neonatal. *Enfermería Univ.* 2015;12(1):41-45.
17. Caballero-Noguéz B, Jiménez E, Cahuantzi-Jacobo C, Mendez Durán A, Caballero-Flores JA. Sangre total reconstituida “vieja”, como alternativa de uso en exanguinotransfusión en enfermedad hemolítica del recién nacido. *Gac Méd Bilbao.* 2016;113(2):61-66.
18. Hernández M, Schmidt I, Huete I. Encefalopatía por Kernicterus. *Rev Chil Pediatr.* 2013;84(6):659-666.
19. Díaz Gutiérrez MJ, García Sáenz D, Ortíz Orrego JI. Hiperbilirrubinemias hereditarias: Un diagnóstico diferencial a considerar en ictericia. *Rev ANACEM (Impresa).* 2019;13(1):17-26.
20. Quintanilla Flores V del R. Factores maternos y neonatales asociados a la ictericia del recién nacido en el Hospital Regional Moquegua. 2014 – 2015. *Rev Cienc Tecnol Desarroll.* 2016. 2016;2(4):28-31.
21. Munive Aportela SG, Cárdenas Mendoza MA, Pérez Domínguez Y, Guadarrama Quiroz LJ. Pigmentación intrínseca verde en dentición temporal asociada a hiperbilirrubinemia neonatal : Reporte de un caso. *Investig Matern Infant.* 2015;7(1):16-20.
22. El-Lahony DM, Saleh NY, Habib MS, Shehata MA, El-Hawy MA. The role of recombinant Human erythropoietin in neonatal anemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;13(3):147-151.
23. Rivas G, Marcalain V, Recouso J, Silveira V, Bentos J, Alonso V, et al. Guía de manejo obstétrico y recién nacido en madre aloimmunizada. *Rev Med Urug.* 2021;37(3):1-9.
24. Zavala RB, Huerta RS, López RR. Enfermedad hemolítica del recién nacido por anti-c y anti-E. *Rev Mexic Med Transfusional.* 2011;4(1):10-13.
25. Laitano G. Enfermedad hemolítica del recién nacido por anticuerpos antieritrocitarios maternos. *Rev Cienc Tecnol.* 2013;(12):106-116.
26. Rite Gracia S, Pérez Muñuzuri A, Sanz López E, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Ruiz Campillo CW, et al. Criterios de alta hospitalaria del recién nacido a término sano tras el parto. *An Pediatr.* 2017;86(5):289.e1-289.e6.
27. Portilla EMP, Tolosa MXM. Metodologías de Evaluación Fonoaudiológica del Componente Pragmático del Lenguaje en Infantes. *Rev Científica Signos Fónicos.* 2015;1(1).
28. Villegas Cruz D, Durán Menéndez R, Alfonso Dávila A, López De Roux M, Cortina L, Vilar Carro M, Orbeal Aldama L. Enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad ABO. *Rev Chil Pediatr.* 1955;26(9-10):437-439.
29. Ferrer Montoya R, Laurenzo González BC, Ávila Sánchez EA. Hemolytic disease of the newborn by isoimmunization to minor blood groups. A weird case. *Multimed.* 2016;20(3):624-630.
30. Donato H, Bacciedoni V, García C, Schwartzman G, Vain N. Tratamiento de la anemia hiporregenerativa tardía de la enfermedad hemolítica del recién nacido con eritropoyetina recombinante. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):119-125.
31. Bohórquez Guerrero MI, Rocafuerte Alvarado VA, Mena Villarreal AC, Saavedra Aguilar AM, Satama Pereira FD. Enfermedad hemolítica del recién nacido incompatibilidad sanguínea, características clínicas, factores de riesgo y métodos de diagnóstico. *J American Health.* 2022;5(2).
32. Muñiz-Díaz E, Oyonarte S, Rodríguez-Villanueva J, Parra J, Santiago JC. Protocolo de consenso (SETS/SEGO) del diagnóstico y prevención de la enfermedad

- hemolítica del feto y del recién nacido (EHFRN). *Rev Argent Transfuse.* 2010;36(1):51-58.
33. Insunza F A, Behnke G E, Carrillo T J. Enfermedad hemolítica perinatal: manejo de la embarazada RhD negativo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(3):188-206.
 34. Bermejo Franco A. Ayudas para la marcha en la parálisis cerebral infantil/Help for the March in the Child Cerebral Palsy. *Rev Intern Cienc Podol.* 2012 6(1):9-24.
 35. Franco Argote O, Coca Álvarez G, Domínguez Dieppa F, Amador F, Almeida D. La encefalopatía hipóxico isquémica en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Pediatr.* 2017;89(4):11.
 36. Gómez Pichardo V, Martínez Contreras A, Ochoa Brust AM, Vásquez C. Prevalencia de hipoacusia y factores de riesgo asociados en recién nacidos del estado de Colima, México. *An Orl Mex.* 2013;58(2):61-66.
 37. Benito Orejas JI, Silva Rico JC. Hipoacusia. Identificación e intervención precoz. *Pediatr Integr.* 2017;21(6):418-428.
 38. Peña-Alejandro S, Contreras-Rivas AI. Prevalence of hearing loss in healthy newborns in a Third-Level Hospital by neonatal hearing screening. *Rev Mex Pediat.* 2018;85(4):130-134.
 39. Flores-Compadre JL, Cruz F, Orozco G, Vélez A. Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo Perinatal hypoxia and its impact on neurodevelopment. *Rev Chil Neuropsicol.* 2013;8(1):26-31.
 40. Ordóñez L, Díaz D, González-Marín N, Rueda R, Silva R, Ramírez C, et al. Tamizaje auditivo neonatal en pacientes de alto riesgo con otoemisiones acústicas: evaluación de resultados. *Acta Otorrinolaringol Cir Cab Cue.* 2018;45(2):112-120.
 41. Pérez Escalante L, González D. Enfermedad hemolítica por incompatibilidad de Rh: presentación de un caso / Hemolytic disease of Rh incompatibility : Case report. *Rev Fac Med Univ Nac Nordeste.* 2012;32(2):16-17.
 42. Selvarajan HG, Arunachalam RK, Bellur R, Mandke K, Nagarajan R. Association of family history and consanguinity with permanent hearing impairment. *Indian J Otol.* 2013;19(2):62-65.
 43. Carrascosa García J. La discapacidad auditiva. Principales modelos y ayudas técnicas para la intervención. *Rev Intern Apoyo Inclusión, Logopedia, Sociedad y Multiculturalidad.* 2015;1(1):24-36.
 44. Delgado Domínguez JJ. Detección precoz de la hipoacusia infantil. *Pediatría Atención Primaria.* 2011;13(50):279-297.
 45. Noris Holguín U, Márquez Ibáñez N, Santana Hernández D. Comportamiento de la hipoacusia no sindrómica en una familia del municipio de Behavior of non-syndromic hearing loss in a family in the municipality of Urbano Noris. *Holguín. Gac Médica Espirituana Univ Ciencias Médicas Sancti Spíritus.* 2017;19(1).
 46. Núñez-Batalla F, Jáudenes-Casaubón C, Sequí-Canet JM, Vivanco-Allende A, Zubicaray-Ugarteche J. Recomendaciones CODEPEH 2014 para la detección precoz de la hipoacusia diferida. *An Pediatr.* 2016;85(4):215.e1-215.e6.
 47. Pezzotti Rentería MA, Alvarado Vega G, Segura Roldán MDLA, Fernández Lafontaine G, de Sarasqueta, Vincent P. Atención del recién nacido sano. *Rev Fac Med.* 1981;7(7).
 48. Alvo A, Der C, Délano P. Tamizaje universal de hipoacusia en el recién nacido. *Rev Hosp Clín Univ Chil.* 2010;(1):170-176.
 49. Castellanos-Coutiño MA, Santamaría-Muñoz R, Escobar-Carrillo ME. Hipoacusia mediante emisiones otoacústicas en el recién nacido de la UCIN. *Salud en Tabasco.* 2012;18(2):45-49.
 50. López Carvajal MJ, Viteri Luzuriaga AB, Frías Ponce GM, Quinto Mina HM. Implicaciones clínicas de incompatibilidad RH entre feto-madre, riesgos y tratamiento. *Dominio de las Ciencias.* 2021;7(6):1225-1240.
 51. González-Jiménez B, Delgado-Mendoza E, Rojano-González R, Valdez-Izaguirre F, Gutiérrez-Aguilar P, Márquez-Celedonio FG, et al. Factores asociados a hipoacusia basados en el programa Tamiz Auditivo Neonatal e Intervención Temprana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(1):40-46.
 52. Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2003;13(23):183-190.
 53. Villalobos Alcázar G, Guzmán Barcenás J, González Pérez V, Rojas Hernández A. Factores promotores de la hiperbilirrubinemia neonatal no hemolítica, en una unidad de cuidados intermedios del recién nacido. *Perinatol y Reprod Humana.* 2001;15(3):181-187.
 54. Mejía-Arreguá MH. Anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2005;43:25-28.
 55. Corujo-Santana C, Falcón-González JC, Borkoski-Barreiro SA, Pérez-Plasencia D, Ramos-Macias Á. The Relationship Between Neonatal Hyperbilirubinemia and Sensorineural Hearing Loss. *Acta Otorrinolaringol.* 2015;66(6):326-331.
 56. Moola S, Munn Z, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, et al. Conducting systematic reviews of association (etiology): The Joanna Briggs Institute's approach. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):163-169.
 57. Herrera Aguirre D, Rodríguez Tapia D, Suárez Aceves R, Hernández Bautista MV. El sistema inmune neonatal y su relación con la infección. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2013;22(3):101-113.
 58. Mesquita M, Casartelli M. Neonatal hyperbilirubinemia, acute bilirubin encephalopathy and Kernicterus: The

- continuum is still valid in the 21st century. *Pediatría (Asunción)*. 2017;44(2):153-158.
59. Aspres N, Boccaccio C, Tovo A, Molina R, Ferreira M. Prevalencia de ictericia en el Período neonatal en un Hospital Público de la ciudad de buenos aires. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá*. 2011;30(1):10-14.
 60. Garay-Mendoza DI, Murillo-Hernández M. Hipoacusia neonatal, secundaria a hiperbilirrubinemia. *Rev Mex Pediatr*. 2007;74(3):106-108.
 61. Kippes OI. La ecografía clínica permite visualizar la causa de la ictericia patológica en lactantes y niños. *Pediatr Integr*. 2015;19(3):224.e-224.e.
 62. Sánchez-Redondo MD, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Pérez Muñuzuri A, Rite Gracia S, Ruiz Campillo CW, et al. Recomendaciones para la prevención, la detección y el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. *An Pediatría*. 2017;87(5):294.e1-294.e8.
 63. Hincapié-Henao L, Giraldo-Prieto M, Lopera-Restrepo F, Pineda-Salazar DA, Castro-Rebolledo R, Lopera-Vásquez JP, et al. Trastorno específico del desarrollo del lenguaje en una población infantil colombiana. *Univ Psychol*. 2008;7(2):557-569.
 64. Rebollar-Rangel JA, Escobedo-Torres P, Flores-Nava G. Etiología de ictericia neonatal en niños ingresados para tratamiento con fototerapia. *Rev Mex Pediatr*. 2017;84(3):88-91.
 65. Arenas YA, Pradilla GL. Inmunoglobulina endovenosa como una opción en el manejo de la ictericia neonatal por incompatibilidad ABO. *Medicas UIS*. 2015;28(1):91-97.
 66. Rodríguez C, Rojas S, Ruiz J, Peñuela H, Naguanagua E. Prevalencia De Ictericia Neonatal Patológica En El Servicio De Neonatología del Hospital Universitario Dr. Angel. *Av en Ciencias la Salud*. 2012;2(1):38-43.
 67. Cherepnalkovski AP, Krzelj V, Zafirovska-Ivanovska B, Gruev T, Markic J, Aluloska N, et al. Evaluation of neonatal hemolytic jaundice: Clinical and laboratory parameters. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3(4):694-698.
 68. Ramos GT, Ruiz GT. Neuropatía auditiva y cribados neonatales. *Auditio*. 2015;4(1):3-8.
 69. Bello Carrasco LM, García Delgado EL, Santos Álvarez MD, Rio Frio MI. Caracterización casos de ictericia neonatal desde una perspectiva de enfermería. *Rev Espirales Com*. 2018;2(15):83-101.
 70. Rubio-Partida GA, Celis-Aguilar E, Verdiales-Lugo S, Castro-Urquiza Á, De la Mora-Fernández A, Coutinho-de Toledo H. Neuropatía auditiva en México: la importancia de realizar potenciales auditivos de tallo. *Contenido Contents*. 2020;65(3):137.

Manejo quirúrgico de la insuficiencia cardíaca crónica terminal: experiencia del trasplante cardíaco en Venezuela

Surgical management of terminal chronic heart failure: Experience of heart transplantation in Venezuela

Raúl Espinosa-Mejía¹, Eduardo Morales-Briceño²

RESUMEN

La historia del manejo quirúrgico de la insuficiencia cardíaca terminal, relacionada principalmente con la experiencia del trasplante cardíaco en nuestro país, es iniciada por el Dr. Julián Morales Rocha, pocos meses después del trasplante ortotópico exitoso en el humano del Dr. Christian Barnard en 1967, quien siguió la técnica de Lower y Shunway en la Universidad de Standford en EE.UU. Desafortunadamente no estaban dadas las condiciones para mantener un programa de este tipo, y veinte años más tarde de este notable intento, y del descubrimiento de las propiedades inmunológicas de la ciclosporina A en 1976, además de los resultados reportados por la Universidad de Standford, se inicia

el programa de trasplante cardíaco el 5 de octubre de 1987, cuando se realiza el primer caso exitoso por el Dr. Manuel Penso, en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, donde conjuntamente se iniciaron con gran éxito los programas de trasplante renal y de córnea. Desde octubre de 1987 hasta noviembre de 1991, se realizaron 13 trasplantes cardíacos ortotópicos, 12 en Caracas y uno en el Hospital Universitario de Maracaibo de la Universidad del Zulia. Del total de casos de la ciudad de Caracas, 9 se realizaron en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, y 3 en un centro privado, la Clínica El Ávila. Se describen los casos realizados, sus complicaciones y su sobrevida.

También otros centros públicos y privados trabajaron en la organización de programas de trasplante cardíaco, pero solo el Hospital Pérez Carreño y el Hospital Universitario de Maracaibo se mantuvieron activos. Igualmente, se realizaron otras cirugías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria, como una alternativa al trasplante, como lo fueron la cardiomioplastia dinámica, la ventriculectomía izquierda parcial (operación de Batista) o ventriculoplastia reductora, contándose con el apoyo de la Asociación de Riñón y Trasplante de órganos para la localización de donantes y la realización de trámites.

En 1997 se crea la Organización Nacional de Trasplante en Venezuela (ONTV), para la provisión de órganos y tejidos, lo que permitió la realización de más de 3 000 trasplantes de órganos en los 7 años siguientes. En 2014, el Ministerio del Poder Popular para la Salud, ordena que la ONTV pase a manos de la Fundación Venezolana de Donaciones de Órganos, Tejidos y Células (FUNDAVENE), y en mayo de 2017 el Ministerio suspende el programa de procura, permitiendo solo trasplantes con donante vivo, con

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.18>

¹Médico Cardiólogo, Coordinador del Programa de Trasplante Cardíaco 1987 – 1996, Hospital Miguel Pérez Carreño, Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Miembro Junta Directiva. Sociedad Venezolana de Cardiología. 1995–2001, Hospital de Clínicas Caracas

²Médico Cardiólogo, Ex-Jefe del Servicio de Cardiología. Hospital Dr. José M Vargas, Presidente de la Sociedad Venezolana de Cardiología, 1995 – 1999, Vice-Presidente Sociedad Interamericana de Cardiología, 2000 – 2002, Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina, Hospital Privado Centro Médico de Caracas

Autor de correspondencia: eduardomoralesb@gmail.com

Recibido: 21 de octubre 2022

Aceptado: 19 de noviembre 2022

lo que cerró la posibilidad de obtener órganos en los programas vigentes y la imposibilidad de reiniciar otros programas como el de trasplante cardíaco.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca, trasplante cardíaco, ortotópico.*

except transplants with an alive donor, blocking possibilities of cardiac transplants.

Keywords: *Heart failure, cardiac transplants, orthotopic.*

SUMMARY

The history of the surgical management of terminal Heart Failure, related mainly to the experience of cardiac transplant in our country, started with Dr. Julian Morales Rocha, several months after the successful orthotopic transplant in humans performed by Dr. Christian Barnard in 1967, who followed the technique of Lower and Shumway of the Stanford University in the USA. Unfortunately, there were not very good conditions at that time to keep a program of this category, but twenty years later after this notable intent, the discovery of immunological properties of ciclosporin A in 1976, and the very good results of Stanford University, the Venezuelan Program on cardiac transplant is started on October 5th, 1987, by Dr. Manuel Penso at the “Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital” of the Venezuelan Social Security, were jointly started with great success the programs of kidney and corneal transplants.

From October 1987 to November 1991, were performed 13 cardiac orthotopic transplants, 12 in Caracas and one in the Maracaibo University Hospital. From the total cases performed in Caracas, 9 were performed at the “Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital” and 3 in a private center, the “Clínica Avila”.

We described all the cases performed, the complications, and the survival. We would like to point out that other public and private centers worked in the organization of transplant programs, but only “Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital” and the Maracaibo University Hospital were always active. Also, other surgeries were performed for the treatment of refractory heart failure as an alternative to transplant as the dynamic cardiomyoplasty, the partial left ventriculotomy (Batista Operation) with the support of the Kidney and Organ Transplant Association for the finding of donors and all the formalities.

In 1997, was created the Venezuelan National Transplant Organization (ONTV) to get organs and tissues which allowed the performing of more than 3 000 organ transplants in the following seven years. In 2014 the “Ministerio Popular para la Salud” order that the ONTV will be included in the Venezuelan Foundation of Donated Organs, Tissues and Cells (FUNDAVENE), and in May 2017 suspend all transplant programs,

INTRODUCCIÓN

El manejo del paciente con insuficiencia cardíaca refractaria (ICCR) representa un gran desafío para los Médicos Cardiólogos y los Cirujanos Cardiovasculares. Cuando las medidas farmacológicas adecuadamente aplicadas fallan en este grupo de pacientes, se hace necesaria su evaluación para la opción de un tratamiento quirúrgico. En los pacientes con síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca, se debe considerar: 1) Evaluar siempre aquellas patologías o enfermedades que pueden ser corregidas mediante la cirugía y 2) Aquellos pacientes con una ICCR al tratamiento médico o en estado terminal, deberían ser referidos a Instituciones Médicas con suficiente experiencia en el manejo de estas situaciones.

El trasplante cardíaco es una opción aceptada para el tratamiento de la ICCR terminal, con importantes resultados en la mejoría de la calidad de vida y sobrevivencia del paciente, pero donde la utilización de esta se encuentra limitada por la disponibilidad de donantes y el estricto criterio de selección del receptor.

La Cirugía Cardiovascular en Venezuela, se desarrolló al mismo nivel que en otros países, principalmente en los últimos 40 años del siglo pasado. En 1967, el Dr. Christian Barnard, conmocionó al mundo efectuando el primer trasplante cardíaco ortotópico exitoso en un humano (1), siguiendo la técnica desarrollada por Lower y Shumway en la Universidad de Stanford (2). Pocos meses después el Dr. Julián Morales Rocha realiza el primer intento en nuestro país (3), pero no estaban dadas las condiciones para mantener un programa de este tipo y hubo que esperar hasta la implementación de nuevas terapias inmunosupresoras para su desarrollo en pleno. Veinte años después de ese notable intento, se inició un programa de trasplante cardíaco (TC), donde se realizó el primer caso exitoso (4).



Julián Morales Rocha
Puerto Cabello 1914 – Caracas 1995



Manuel Penso Tirado
Caracas 1936 – Houston 2021

Con el descubrimiento de las propiedades inmunológicas de la ciclosporina A, en 1976, y de los resultados reportados por la Universidad de Stanford, se renovó el interés por los trasplantes cardíacos. En nuestro país se iniciaron programas de trasplante renal y de córnea con excelentes resultados; uno de los Centros Hospitalarios fue el Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, con un Programa de trasplante renal en el Servicio de Nefrología y tanto el Dr. Jorge Domínguez, Jefe de Servicio, como el Dr. Dietrich Zschseck, Coordinador del Programa, le propusieron y animaron al Dr. Manuel Penso, Jefe del Servicio de Cirugía Cardiovascular de iniciar un programa de TC. El Dr. Penso durante su formación como cirujano cardiovascular en el Instituto del Corazón (InCor, Hospital das Clínicas), en la ciudad de Sao Paulo, Brasil en 1967, trabajó con el Dr. Eucryclides Zerbini, pionero del primer trasplante cardíaco en América Latina, en los trasplantes experimentales en perros. Con un gran entusiasmo un grupo de médicos y paramédicos comenzamos a organizar el Programa, con el apoyo de otras instituciones y de la Asociación del Riñón y Trasplante de Órganos. Todo llevó a que el 5 de octubre de 1987 se realizará el primer TC ortotópico exitoso en un paciente masculino de 47 años.

Una Década del Programa y sus Resultados

En el lapso desde octubre de 1987 hasta noviembre de 1995, se realizaron 13 trasplantes cardíacos ortotópicos, 12 en la ciudad de Caracas y uno en el Hospital Universitario de Maracaibo (HUM), adscrito a la Universidad del Zulia, donde se realizó el primer trasplante de riñón en el país en 1967. Del total de la ciudad de Caracas, 9 se realizaron en el Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño (HMPC) y 3 en un Centro Clínico Privado, Clínica de El Ávila (CA).

Al inicio se publicaron las normas para la selección de los pacientes (receptores) candidatos para el TC (5) y las recomendaciones para el manejo de los pacientes donantes de órganos (6). El motivo del bajo número de pacientes trasplantados fue debido a que los posibles pacientes candidatos, no cumplían con los requisitos; una gran mayoría eran pacientes con una función ventricular izquierda moderadamente deprimida y con un tratamiento médico no óptimo, y al actualizarlo el paciente mejoraba en su condición clínica y se ubicaba en una clase funcional II de la New York Heart Association. Un pequeño grupo fallecieron en la espera del donante.

Se muestran características demográficas, clínicas, lugar y fecha de los pacientes intervenidos:

- A. Paciente masculino (VB) de 47 años de edad. HMPC 05/10/1987.
- B. Paciente masculino (LS) de 28 años de edad. HMPC 10/04/1988.
- C. Paciente masculino (HC) de 15 años de edad. HMPC 05/05/1988.
- D. Paciente femenina (MR) de 27 años de edad. HMPC 27/08/1988.
- E. Paciente masculino (DM) de 32 años de edad. HMPC 04/09/1988.
- F. Paciente masculino (HZ) de 45 años de edad. HMPC 23/03/1989.
- G. Paciente masculino (AR) de 36 años de edad. HMPC 27/06/1990.
- H. Paciente masculino (MA) de 42 años de edad. HMPC. 13/09/1991.
- I. Paciente masculino (JCh) de 25 años de edad. HUM. 20/06/1992.
- J. Paciente masculino (RZ) de 52 años de edad. CA 11/11/1992.
- K. Paciente masculino (FM) de 21 años de edad. HMPC 15/07/1993.
- L. Paciente masculino (IC) de 43 años de edad. CA 04/10/1995.
- M. Paciente masculino (AN) de 43 años de edad. CA 25/11/1995.

Del total solo se intervino a una paciente femenina. La edad promedio fue de $35,07 \pm 11,28$ años (15-52). La cardiopatía de base fue: Miocardiopatía dilata en 12 pacientes y uno con cardiopatía dilatada por enfermedad arterial coronaria.

En el HMPC, participaron dos grupos quirúrgicos, el primero realizó 5 intervenciones de las cuales 4 fueron exitosas y uno falleció por una larga isquemia en el corazón del donante. El segundo grupo realizó 4 intervenciones de los cuales 2 fueron fallidas. La sobrevida de estos nueve pacientes fue de 1 día a 9 años, con una mortalidad temprana de un paciente

por falla cardíaca a las 24 horas, 17 días en la única paciente femenina por un accidente cerebro vascular (ACV) hemorrágico y un tercer paciente por muerte súbita al mes. De los 3 pacientes intervenidos en la CA, uno falleció en el posoperatorio inmediato, otro a los 3 meses posterior debido a un ACV isquémico y el tercero con una sobrevida de 5 años.

De los 4 pacientes con sobrevida superior al año, ninguno tuvo evidencia de rechazo en los estudios de biopsia endomiocárdica, con parámetros hemodinámicos adecuados y sin evidencia de enfermedad arterial coronaria durante sus estudios de control (7,8).

En nuestra corta experiencia, tuvimos dos situaciones que debemos resaltar. La primera una alta incidencia en accidentes cerebrovasculares, uno hemorrágico y el resto isquémico, lo que corresponde a un 25 % de los pacientes trasplantados, cuando lo reportado a nivel mundial es menos del 1 % (9). El otro fue una disfunción del nodo sinusal del corazón del donante el cual comanda la actividad eléctrica del injerto, lo cual fue debido a un trauma quirúrgico durante el acto operatorio; lo anterior llevo a colocar un marcapaso definitivo de modo de estimulación auricular (AAIR), logrando llevar el paciente una actividad normal (10).



Agradecerle a la vida

Consideraciones Finales

Durante la misma época de inicio de nuestro programa y posteriormente otros Centros públicos y privados trabajaron en la organización de Programas de Trasplante Cardíaco, pero solo nuestro grupo y el del Hospital Universitario de Maracaibo estuvieron activos. También se realizaron otras cirugías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca refractaria como una alternativa al trasplante, como lo fueron la cardiomioplastia dinámica y la ventriculectomía izquierda parcial (Operación de Batista) o ventriculoplastia reductora.

Hay que considerar que, para un adecuado funcionamiento y continuidad de un Programa de Trasplante Cardíaco, sus integrantes deben entender que debe darse una dedicación de las 24 horas al día y los 365 días del año.

ANEXO

Miembros del Programa de Trasplante Cardíaco y Colaboradores Inmediatos

Servicio de Cirugía Cardiovascular: Manuel Penso T, Henry Rojas L, Víctor Reinaga, Marcos Poler, Basil Kalbakdij, Luis Valecillos. **Terapia Intensiva CV:** Nancy Vera, Zenaida Laya, Manuel Alcántara, José Lamas. **Unidad de Cardiología:** Leonardo Maitas, José A Condado, Luis Velásquez, María Gouveia, Cesar Lozada, Ulises Sirit, Raúl Espinosa M. **Servicio de Nefrología:** Jorge Domínguez B, Dietrich Zschaeck, David Arana, Nery Fuenmayor, Janet Ogerally. **Anestesia CV:** Fernando Fernández, Claudina Rodríguez, José L González. **Unidad de Gastroenterología:** María L Clavo, Carolina Ruiz. **Consulta de Psicología:** Jackeline Gaslonde. **Nutrición y Dietética:** Daysa Urrea, Damelys López. **Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas:** Valentín Parthe, José R López P (Centro de Biofísica y Bioquímica). **Rehabilitación CV:** Julio C Milanés, Mauricio Rondón.

REFERENCIAS

1. Barnard CN. The operation: A human Cardiac transplation. An interim report of the successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J. 196;41:1271.
2. Lower RR, Shumway NE. Studies of orthotopic transplantation of the canine heart. Surg Forum. 1960;11:18.
3. Paris A. Trasplante de corazón. Acta Med Ven. 1968;15:253-261.
4. Penso M, Vera N, Espinosa R, Maitas L. Experiencia del trasplante cardíaco en Venezuela. Arq Bras Cardiol. 1989;53(Supl 1):11.
5. Vera N, Espinosa R, Condado JA, Velásquez L, Penso M. Selección del receptor para trasplante cardíaco. Avances Cardiol. 1989;9(3):35-37.
6. Espinosa R, Vera N, Condado JA, Serrano L, Velásquez L. Selección y manejo de los donantes para trasplante de órganos: Consideraciones en el caso del corazón. Avances Cardiol. 1989;9(3):39-44.
7. Espinosa R, Parthe V, López JR, Maitas L, Condado JA. Infiltrado linfocitario benigno luego de un trasplante cardíaco. XIII Congreso Interamericano de Cardiología, Arq Bras Cardiol. 1989;53(Supl 1):34.
8. Espinosa R, Vera N, Sirit U, Condado JA, Velásquez L, Carrero M, González JJ, Penso M. Estudios hemodinámicos y angiográficos en un programa de trasplante cardíaco. VI Congreso Venezolano de Cardiología. Avances Cardiol. 1989;9(4):37.
9. Vera N, Espinosa R, Lamas J, Maitas L, Rojas H, Penso M. Alta incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes con trasplante cardíaco. XXIV Congreso Venezolano de Cardiología. Caracas, octubre 1991, Avances Cardiol. 1991;11(4):22.
10. Espinosa R, Kalbakdij B, Penso M. Disfunción del nodo sinusal en el post-operatorio de un trasplante cardíaco. Enfoque clínico a partir de un caso. REBLAMPA. Rev Brasileira e Latinoam de Marcapaso e Arritmia. 1999;12(3):154-158.

Obesidad y alteraciones en los huesos largos: una revisión

Obesity and alterations in the long bones: A review

Daniela Botero-González

RESUMEN

La globesidad está cambiando el cuerpo humano de muchas formas. En esta revisión de literatura se encuentra como es la estrecha relación entre el tejido óseo y el tejido adiposo, como la obesidad altera los huesos largos desde el mismo proceso de crecimiento óseo y como varios estudios han comprobado que efectivamente los huesos de ambas extremidades modifican su macro y microarquitectura por esta enfermedad.

Palabras clave: Crecimiento y desarrollo, desarrollo óseo, huesos, obesidad, tejido adiposo.

SUMMARY

Globesity is changing the human body in many ways. In this literature review, you will find the close relationship between bone tissue and adipose tissue, how obesity alters long bones from the very process of bone growth, and how several studies have proven that the bones of both limbs effectively modify their macro and microarchitecture by this disease.

Keywords: Adipose tissue, bone and bones, bone development, growth and development, obesity.

INTRODUCCIÓN

La epidemia mundial de exceso de peso plantea una importante crisis de salud pública y clínica. Las dificultades inherentes al manejo del sobrepeso y la obesidad, se deben a la complejidad del entorno médico, epidemiológico, social y político de su desarrollo (1). A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la “globesidad”, la cual coexiste con la desnutrición (2). En Latinoamérica la Organización Panamericana de la Salud ha dirigido programas específicos para la prevención y el tratamiento de la obesidad, reconociendo su asociación con la pobreza a nivel organizacional (3). En Colombia por medio de la Ley 1355 de 2009, se definió la obesidad y las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a esta, como una prioridad de salud pública y se adoptaron medidas para su control, atención y prevención, que prioriza las intervenciones en

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0156-4997>

Docente auxiliar, Departamento de Ciencias Básicas Médicas,
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica
de Pereira, Pereira, Colombia

Autor de correspondencia: Daniela Botero-González
Tel: +57 310 3924606. E-mail: dbotero@utp.edu.co

Recibido: 14 de octubre 2022

Aceptado: 30 de noviembre 2022

el consumo de alimentos; dada su relación con estas enfermedades (4).

Los datos de la última Encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) indicaron que el 37,7 % de la población comprendida entre los 18 y 64 años presentó sobrepeso y el 18,7 % obesidad, demostrando una prevalencia del exceso de peso adulto de 56,4 %. Adicionalmente, las diferencias entre sexo también son similares a la tendencia mundial, con un 52,7 % de exceso de peso para la población masculina, y un 59,5 % en la población femenina. En cuanto a la población infantil con edades menores a cinco años, se encontró un 6,3 % de exceso de peso. Para las edades comprendidas entre los cinco y 12 años, el exceso de peso incrementa en un 24,4 %. Los adolescentes entre 13 a 18 años, muestran un 17,9 % de exceso de peso (5). En todos los casos se encontró un incremento del sobrepeso u obesidad comparado con los resultados obtenidos por la ENSIN 2010 y 2005; indicando una tendencia al aumento para esta patología en nuestro país (6).

Autores han postulado que desde 1970 las dietas comenzaron a cambiar hacia una dependencia por los productos ultraprocesados, una mayor ingesta de alimentos fuera del hogar, un mayor uso de aceites comestibles y bebidas azucaradas. Se ha venido reduciendo la actividad física y ha habido un aumento del tiempo sedentario. Esto ha generado una colisión entre nuestra biología y los nuevos hábitos, para crear cambios importantes en la composición corporal (7).

Etiología de la obesidad

La OMS define tanto el sobrepeso como la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (8). Para la población adulta se cuantifica con base a la clasificación internacional de adultos del índice de masa corporal (IMC) (9) el cual es un indicador de la relación entre el peso y la talla (8). Utilizando el IMC un individuo se clasifica como: normopeso, sobrepeso u obeso; esta última, subclasificada en: obesidad clase I, obesidad clase II, obesidad clase III y superobesidad (11) (Cuadro 1). Para la población en crecimiento, el sobrepeso es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas

por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La obesidad es el peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida por los mismos patrones (8).

Su etiología es compleja. Algunos autores afirman que la obesidad es causada por una interacción entre el medio ambiente, la predisposición genética y el comportamiento humano (10). Tiene una asociación demostrada con enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (12), osteoartritis, osteoporosis y algunos tipos de cáncer (8). Se ha demostrado que los hijos de madres obesas presentan tasas más altas de anomalías congénitas (13). Entre las que se destacan anomalías del desarrollo del tubo neural, cardiovascular y craneofacial (14-16).

La obesidad infantil está relacionada con mayores posibilidades de desarrollar complicaciones de salud graves tales como cardiopatías, resistencia a la insulina, trastornos osteomusculares (especialmente artrosis), algunos tipos de cáncer y discapacidad (8). Aunque no se poseen datos epidemiológicos de la afectación de la obesidad sobre el desarrollo óseo, si se conoce que hay efectos negativos sobre la regulación y formación de este tejido.

Cuadro 1

Clasificación internacional de adultos del índice de masa corporal

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Puntos de corte principal	Puntos de corte adicional
Normopeso	18,50 - 24,99	18,50 - 24,99 23,00 - 24,99
Sobrepeso	> 25,00	> 25,00
Preobeso	25,00 - 29,99	25,00 - 29,99 27,50 - 29,99
Obesidad	> 30,00	> 30,00
Obesidad clase I	30,00 - 34,99	30,00 - 34,99 32,50 - 34,99
Obesidad clase II	35,00 - 39,99	35,00 - 39,99 37,50 - 39,99
Obesidad clase III	40,00 - 49,99	40,00 - 49,99
Superobesidad	> 50,00	> 50,00

Fuente: Creación propia. Adaptado de: World Health Organization 2016 y Alpert y col., 2014 (8, 11).

El tejido óseo y adiposo

El hueso es un tejido conectivo, cuya matriz extracelular (MEC) se ha impregnado de sales de calcio y fosfato por un proceso conocido como mineralización (17). En un individuo los huesos del esqueleto óseo, protege los órganos vitales, proporciona el marco estructural para los movimientos mecánicos, sirve como depósito mineral, produce glóbulos rojos y regula el metabolismo energético (18).

La MEC conocida también como matriz ósea, contiene componentes orgánicos (35 %) e inorgánicos (65 %). El componente orgánico está formado por fibras de colágeno tipo I, proteoglicanos enriquecidos en condroitina sulfato, queratano sulfato y ácido hialurónico, y proteínas distintas del colágeno como la osteocalcina, osteopontina y la osteonectina. El componente inorgánico consta fundamentalmente de depósitos de fosfato cálcico con las características químicas de la hidroxiapatita. En cuanto al componente celular, se conoce una estirpe osteoblástica, de origen mesenquimatoso, que engloba las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los osteocitos. Y una estirpe osteoclástica, que deriva de un precursor de monocitos (19).

Macroscópicamente, los mamíferos presentan huesos maduros, que según su función se clasifican en dos grupos: hueso compacto o denso, y el hueso esponjoso o trabecular. El tejido óseo compacto es una masa sólida, mientras que el tejido óseo esponjoso está formado por un entramado de espículas o trabéculas óseas que determinan los espacios ocupados por la médula. Según la forma, los huesos de las extremidades son huesos largos, presentan una diáfisis compuesta por tejido óseo compacto, que forma un cilindro hueco con un espacio medular central, llamado cavidad medular. Las epífisis de este mismo hueso están constituidas por tejido óseo esponjoso rodeado en el exterior, por una delgada capa de hueso compacto (19).

La cavidad medular aloja la médula ósea (MO) consiste principalmente en adipocitos (áreas de médula amarilla) y glóbulos rojos hematopoyéticos (áreas de médula roja), que llenan las cavidades dentro del tejido óseo esponjoso. Las células madre hematopoyéticas se alojan en microambientes o nichos de MO

donde una variedad de células y moléculas ejercen una regulación precisa de supervivencia, autorrenovación, diferenciación y retención (20).

Los tejidos adiposos también son multifuncionales y participan en el almacenamiento de energía, la regulación del apetito, secreciones hormonales, termogénesis, control de la presión arterial y mantenimiento de la masa ósea (18). Este tejido es otro tipo de tejido conectivo, el cual está organizado para formar un órgano grande con una anatomía discreta, suministros vasculares y nerviosos específicos, citología compleja y alta plasticidad fisiológica (21).

Adicional al tejido adiposo que se encuentra dentro del tejido óseo, este tejido, pueden presentarse a nivel subcutáneo o a nivel visceral. Se compone principalmente de adipocitos y tejido conectivo laxo. Hay dos tipos principales de adipocitos, que son fáciles de distinguir de acuerdo a su morfología: los adipocitos blancos, los cuales son células esféricas, su volumen comprende una sola gota de lípido citoplasmático y un núcleo excéntrico; mientras que los adipocitos marrones son células poligonales con un núcleo redondeado y varias gotas de lípidos citoplasmáticos (21). Cuando el balance energético es positivo, los adipocitos blancos se expanden, llevando a la patología que conocemos como obesidad.

Autores como Reid y col., 1992, Khosla y col., 1996 y Hla y col., 1996 probaron que el aumento de la grasa corporal se correlaciona con un aumento en la masa ósea (22-24). Estos tejidos presentan vías moleculares vinculadas para muchas de sus funciones y actúan biológicamente juntos para realizar su mantenimiento (18).

Obesidad y tejido óseo

El equilibrio en la masa ósea está dado por el balance entre la actividad de osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Los osteoblastos son las células encargadas de sintetizar la matriz orgánica del hueso y controlar la mineralización (25,26). El ciclo vital de los osteoblastos les permite diferenciarse en osteocitos, células de revestimiento óseo o entrar en apoptosis (25). Su origen es a partir de células mesenquimales pluripotenciales, y su diferenciación y maduración dependen de distintos factores (17). El factor de

transcripción *runx2* induce la diferenciación hacia osteoblastos (25-28), y es el indicador más temprano y específico de la osteogenia, alcanzando su máximo nivel en los preosteoblastos (26). El factor *osterix* es esencial para la diferenciación de precursores osteoblásticos *runx2* positivos hacia un fenotipo maduro y funcional. Mientras *runx2* participa en la diferenciación de osteoblastos y condrocitos; *osterix* sólo induce diferenciación osteoblástica (28,29).

Por otro lado, el tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino que libera múltiples moléculas que incluyen citoquinas, quimioquinas y adipocitoquinas. Dentro de este último grupo, la leptina y la adiponectina (30), establecen regulación del apetito, la insulino-resistencia y el mantenimiento de la masa ósea (31). La leptina es capturada en receptores de la membrana celular y en el tejido óseo por dos vías diferentes: la primera es actuando directamente sobre los osteoblastos (32-34) aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción, a través de la síntesis de osteoprotegerina (OPG) (35). La segunda es a través del hipotálamo, inhibiendo la formación y resorción ósea (33,34,36,37).

La leptina media el efecto de la grasa corporal induciendo osteogénesis (38). Adicionalmente, se conoce que inhibe la osteoclastogénesis modulando la proporción de OPG sobre el ligando del receptor activador del factor nuclear β (RANK-L) (39). Respecto a la adiponectina, se ha encontrado que disminuyen los niveles en sangre de esta hormona, cuando un individuo presenta obesidad; por reducción en la actividad de los osteoclastos (40), y también se ha descrito, que esta adipoquina posee propiedades antiinflamatorias (40,41). Otros autores, han manifestado, que existe un aumento de la osteoblastogénesis generado por citoquinas proinflamatorias y/o secreción de leptina excesiva, o reducción de la producción de adiponectina y/o reducción de la absorción de calcio, asociado con alto consumo de grasa. Es así, como se reduce la disponibilidad de calcio para la formación de tejido óseo y como consecuencia, se presentan efectos adversos sobre la mineralización (41). Adicionalmente, las personas con sobrepeso y obesas, tienden a tener concentraciones más bajas de vitamina D circulante (42), un regulador clave de los niveles de calcio y fósforo en el cuerpo (43).

En los niños, estas complejas interacciones entre ambos tejidos se tornan más complejas, por el crecimiento esquelético y un entorno hormonal que cambia rápidamente (44). Es así como el exceso de adiposidad durante este período crítico de rápido crecimiento esquelético podría proporcionar un incentivo adicional para que el tejido óseo cambie a nivel microarquitectónico y, por ende, a nivel macroscópico.

Obesidad, tejido óseo y pico de crecimiento

Múltiples factores influyen en la acumulación de mineral óseo durante la infancia y la adolescencia; incluidos la herencia, género, dieta, actividad física y el entorno endocrino. Influyen también los sitios esqueléticos específicos, aquellos que soportan peso versus no que soportan peso, así, como los compartimentos esqueléticos (44). Así todos estos sitios y compartimentos pueden verse afectados de manera diferencial por la obesidad.

El esqueleto humano sufre varios cambios en tamaño y forma durante las diferentes etapas de la vida. El aumento en la altura y la masa corporal ocurre durante la infancia. La niñez y la adolescencia se caracterizan por un crecimiento óseo longitudinal rápido y significativo, esto genera una expansión ósea en área y en acumulación de mineral óseo; esta última aumenta con la edad. El 90 % de la masa ósea máxima, se alcanza al final de la adolescencia y la acumulación máxima de densidad mineral ósea ocurre en los años que rodean la pubertad (20,45). La madurez esquelética también debe considerarse a medida que los niños obesos ingresan a la pubertad antes y, por lo tanto, el desarrollo óseo puede variar como consecuencia de la maduración y consolidación esquelética (44).

Al nacer la MO es completamente hematopoyética y no contiene adipocitos. Poco después del nacimiento, los adipocitos comienzan a diferenciarse de las células madre mesenquimales. La MO hematopoyética se convierte gradualmente en médula grasa. Esta conversión tiene lugar inicialmente desde el esqueleto distal hacia el central y continúa durante el envejecimiento. En huesos largos, el reemplazo del tejido adiposo de la MO ocurre a la edad de 10 años e inicia en la diáfisis del fémur, y a la edad de 30 años en

la metáfisis distal. Al final de la adolescencia, la médula hematopoyética permanece en la metáfisis proximal del fémur y el húmero, la columna vertebral, el esternón, las costillas y el cráneo. Al comienzo de la edad adulta, los adipocitos de MO que se han desarrollado en el esqueleto prenatal y aumentan en número con el envejecimiento, ocupan hasta el 70 % del microambiente de la MO (20).

Adicional a los fenómenos anteriormente mencionados, un individuo con exceso de peso, a lo largo de la vida acumulará tejido adiposo en los compartimientos visceral y subcutáneo, lo cual aumentará la carga mecánica en el hueso y, al hacerlo, se promueve la acumulación de tejido óseo cortical que representa una especie de armadura para todo el cuerpo (20). Investigadores como Jones y col., en 2002, aseguraron que el impacto negativo de la obesidad infantil y adolescente en el hueso, persiste durante los años pospuberales y hasta la edad adulta temprana (46). Foley y col., en el 2009, reportaron que mayores ganancias en la masa magra pueden mejorar las ganancias de masa ósea durante la maduración esquelética. En contraste, el exceso de masa grasa parece limitar el efecto de la masa magra en la madurez esquelética o puede tener un impacto negativo en el proceso normal de seguimiento de dicha maduración (47). Los estudios de Wey y col., y Laddu y col., en 2011 y 2013, respectivamente, coinciden en que a nivel microarquitectónico, la mayor ganancia longitudinal en la masa grasa durante la pubertad parece afectar negativamente la corteza del esqueleto apendicular con reducciones observadas en la densidad mineral ósea cortical, el grosor y el área (48,49). Autores como Fintini y col., en el 2020, afirmaron que individuos en etapa de niñez y adolescencia, que presentan obesidad tienen contenido mineral óseo mayor, que los pares normopeso; esto indica, que el tejido adiposo ejerce un efecto positivo sobre la estructura ósea. Sin olvidar, un aumento en la tasa de fracturas de extremidades en niños con obesidad, lo que sugiere una peor calidad ósea (20).

A todo lo anterior se le suma, que los individuos obesos presentan mayores promedios en el tamaño de la mayoría de los huesos. Estudios morfométricos indican que hay diferencia significativa en el grosor cortical de la mayoría

de los huesos axiales y apendiculares. Según el género, el tamaño incrementa en hombres, frente a las mujeres. Sin embargo, se ha mostrado que en niños y adolescentes, antes y durante la maduración puberal no hay diferencia en la densidad trabecular volumétrica, respecto al género (50). Otros estudios demostraron una relación inversa entre el tejido adiposo de la médula ósea (BMAT por su sigla en inglés) y el contenido mineral óseo (BMC por su sigla en inglés) en el esqueleto axial y apendicular de adolescentes y adultos jóvenes sanos, independientemente del sexo. Dicha relación no estaba relacionada con la adiposidad de todo el cuerpo. El exceso de BMAT puede reducir la BMC al reemplazar las células óseas con adipocitos, alterando así el microambiente y la microestructura ósea. Por el contrario, la adiposidad generalizada con depósitos aumentados de tejido subcutáneo y visceral puede favorecer la acumulación ósea al ejercer un estímulo mecánico sobre el hueso (20).

Efecto de la obesidad sobre los huesos largos

La investigación en humanos sobre el efecto que tiene la obesidad en los huesos largos se inició con Vandewalle y col., en 2013, quienes evaluaron 51 adolescentes masculinos, entre 10 y 19 años, divididos en un grupo control y un grupo obeso. Usaron tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT, sigla en inglés) en la tibia y el radio no dominante de los individuos. Encontrando que los adolescentes con obesidad presentan mayor peso y una circunferencia abdominal estadísticamente significativa ($p < 0,001$) respecto a los adolescentes normopeso. Respecto a la tibia, el grupo obeso presentó mayor densidad mineral ósea volumétrica trabecular ($p < 0,05$) y de área ($p < 0,01$). En el eje medio, el área cortical tibial, la circunferencia perióstica y la circunferencia 0 endosteal fueron mayores en el grupo obeso ($p < 0,001$). En el radio distal hallaron una mayor densidad mineral ósea volumétrica trabecular ($p < 0,02$) y de área ($p < 0,01$) en los adolescentes obesos. En el radio proximal encontraron el área cortical ($p < 0,01$), la circunferencia perióstica ($p < 0,01$), la circunferencia endosteal ($p < 0,05$) con valores significativamente mayores en el grupo obeso (51). Harrington y Wescott en 2014, evaluaron 83 individuos normopeso y 60

obesos, equiparados entre hombres y mujeres. En estos individuos se tomaron 21 medidas: 10 en el fémur y 11 en la tibia; con cáliper y un instrumento antropométrico denominado "Osteometric board". Los resultados sugieren que hay aumento de diámetro, ancho y forma ($p \leq 0,05$) en los huesos largos de los individuos con obesidad (52). Reeves, en su tesis doctoral de 2014, evaluó 114 restos humanos a través de tomografía computarizada convencional (TC): 35 de hombres normopeso y 35 de obesos, 22 de mujeres normopeso y 22 de obesas. Evaluaron secciones transversales de húmero, radio, fémur, tibia y fíbula, además de secciones mediasagitales y coronales de la bóveda craneal. Los resultados indican que los restos de obesas exhiben una sección transversal más grande respecto a sus propiedades geométricas para el húmero, fémur, tibia y fíbula en relación con los restos normopeso, y los huesos que soportan la carga muestran las mayores magnitudes de diferencia. Además, los datos de la diáfisis completa indican que la variabilidad en la robustez ósea disminuye a lo largo del gradiente proximal a distal (18). Leonard y col., en 2015, examinaron 148 adolescentes, divididos en dos grupos: normopesos mayores de 10 años y menores de 18, y obesos mayores de 10 y menores de 15 años. Tomaron tomografías computarizadas cuantitativas de tibia y radio, como resultado se obtuvo que la densidad mineral ósea volumétrica trabecular y cortical de la tibia y el radio, no difirió significativamente entre los grupos (53). Cabe anotar, que autores como Fintini y col., en 2020, advierten que el efecto de la adiposidad sobre la microestructura y la resistencia ósea puede variar según el sitio del depósito, es decir, la masa grasa parece favorecer la resistencia ósea en las extremidades inferiores, pero no en las superiores (20).

Para evaluar el efecto de la ganancia de peso a nivel de composición ósea, la acumulación de mineral óseo se estima en la práctica clínica mediante la Absorciometría Dual de rayos X (DXA) (20). Hasta la fecha, varios estudios transversales de adiposidad, BMC derivado de DXA y área de densidad mineral ósea, en niños y adolescentes han reportado resultados contradictorios. Existen estudios que demuestran que la masa grasa actúa de forma positiva (54-58), negativa (59-62) o incluso muestran, que no existe una relación (63,64) entre la masa y

densidad ósea. Sin embargo, gran parte de esta confusión puede deberse a la dependencia de la imagen bidimensional, que tiene limitaciones inherentes para la evaluación esquelética en niños y adolescentes en crecimiento (44).

También se han utilizado imágenes tridimensionales, como las que se obtienen a partir de TC o pQCT para examinar las influencias de la masa grasa en los parámetros geométricos óseos y la densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes. Janicka y col. en 2007, utilizaron imágenes de TC en 300 adolescentes hombres y mujeres maduros, e informaron que la masa grasa corporal total no estaba asociada con el tamaño del hueso vertebral o femoral (65). Por el contrario, Pollock y col. utilizaron imágenes de pQCT en 115 mujeres adolescentes tardías e informaron que aquellas con un mayor porcentaje de grasa corporal ($>32\%$) tenían un tamaño óseo y una resistencia ósea cortical significativamente menores tanto en el radio como en la tibia, en comparación con la edad y el sexo (66). Dimitri y col. en el 2015, estudiaron la microestructura 3D cortical y trabecular en 18 niños con obesidad y 18 normopeso, con promedio de edad de 12 años. La porosidad cortical ($p=0,003$) del radio y el diámetro medio del poro cortical en el radio ($p=0,011$) y la tibia ($p=0,012$) se redujeron en el grupo obeso. No se identificaron diferencias en la microestructura trabecular en el radio. En contraste, los niños con obesidad mostraron un grosor trabecular tibial ($p=0,003$) reducido. Respecto a los parámetros bioquímicos evaluados, la leptina sérica ($p<0,001$) fue significativamente mayor en niños obesos (67). Sin embargo, en un estudio previo, Farr y col. no demostró diferencias en la microarquitectura ósea cortical y trabecular de sujetos obesos y normopeso (68).

CONCLUSIONES

El tejido óseo y adiposo interactúa biológicamente y endocrinamente juntos, para realizar su propio mantenimiento. Las investigaciones aquí presentadas demuestran que se han encontrado alteraciones en la forma y el tamaño de los huesos largos, tanto en niños, adolescentes y adultos que presentan obesidad, frente a sus pares normopeso. Es así como la obesidad genera

cambios a nivel antropométrico, dentro de los cuales, se evidencia un aumento generalizado en los huesos: húmero, radio, fémur, tibia y fíbula, en individuos con ganancia de peso excesiva.

Conflicto de interés

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS

- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(3):289-299.
- World Health Organization. Controlling the global obesity epidemic. 2019 [citado 2022 Mayo 12]. Disponible en: <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>
- Organización Panamericana de la Salud. Sobrepeso afecta a casi la mitad de la población de todos los países de América Latina y el Caribe salvo por Haití. 2017 [citado 2022 Mayo 12]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12911:overweight-affects-half-population-latin-american-caribbean-except-haiti&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Salvo%20en%20Hait%C3%AD%20\(38%2C5%25%20presentan%20las%20tasas%20m%C3%A1s%20elevadas.](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12911:overweight-affects-half-population-latin-american-caribbean-except-haiti&Itemid=1926&lang=es#:~:text=Salvo%20en%20Hait%C3%AD%20(38%2C5%25%20presentan%20las%20tasas%20m%C3%A1s%20elevadas.)
- Ministerio del Deporte. En: Ley 1355 de 2009. Internet: Gobierno de Colombia; 2019 [citado 2022 Noviembre 30]. Disponible en: https://www.mindeporte.gov.co/recursos_user/2019/Juridica/Normograma/Leyes/Ley-1355-de-2009.pdf
- Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN). ed. ICBF2015. 2018:1-56. [citado 2022 Mayo 12]. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resumenfi.pdf>
- Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN). Colombia: ICBF; 2010 [citado 2022 Mayo 12]. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resumenfi.pdf>
- Popkin B, Adair L, Ng S. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*. 2012;70(1):3-21.
- World Health Organization. Obesidad y sobrepeso: Nota descriptiva N°311 [Ginebra] Organización mundial de la salud; 2016 [citado 2022 Mayo 12]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Arroyo-Johnson C, Mincey K. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4):571-579.
- Nguyen D, El-Serag H. The epidemiology of obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(1):1-7.
- Alpert M, Lavie C, Agrawal H, Aggarwal K, Kumar S. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-356.
- Chan J, Rimm E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994;17(9):961-969.
- Balen A, Anderson R. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)*. 2007;10(4):195-206.
- Cuellar E, Ortiz-Salazar M, Pustovrh M. Expresión de proteínas moduladoras de matriz extracelular en el desarrollo del paladar en un modelo murino de obesidad inducida por dieta [MsC]. Universidad del Valle; 2013.
- Tejada M, Pustovrh M, Ortiz M. Efectos de la obesidad materna sobre el patrón de apoptosis en la cardiogénesis tardía de la rata Wistar [MsC]. Universidad del Valle; 2016.
- Botero-González D, Pustovrh M, Ortiz M, Herrera-Rubio A. Effects of an Obesogenic Diet on Craniofacial Morphology in Rats. *J Int Dent Med Res*. 2021;14(1):5-11.
- Marks Jr SC, Odgren PR. Chapter 1 - Structure and Development of the Skeleton A2 - Bilezikian, John P. In: Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology*. 2nd edition. San Diego: Academic Press; 2002.p.3-15.
- Reeves N. Augmenting Functional Adaptation: Does Obesity have a Systemic Effect on Bone Strength Properties in Humans? [Ph.D.]. University of Tennessee; 2014.
- Kierszenbaum A, Tres L. Tejido conjuntivo. In: Elsevier, editor. *Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica*. 4^a edición. Barcelona: Elsevier; 2016.p.123-159.
- Fintini D, Cianfarani S, Cofini M, Andreoletti A, Ubertini G, Cappa M, et al. The Bones of Children With Obesity. *Front Endocrinol*. 2020;11:200.
- Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech*. 2012;5(5):588-594.
- Hla M, Davis J, Ross P, Wasnich R, Yates A, Ravn P, et al. A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: Evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. *Early Postmenopausal Intervention*

- Cohort (EPIC) Study Group. *Am J Clin Nutrition*. 1996;64(3):354-360.
23. Khosla S, Atkinson E, Riggs B, Melton Lr. Relationship between body composition and bone mass in women. *J Bone Miner Res*. 1996;857-863.
 24. Reid I, Plank L, Evans M. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;779-782.
 25. Aubin J, Heersche J. Osteoprogenitor cell differentiation to mature bone-forming osteoblasts. *Drug Development Res*. 2000;49(3):206-215.
 26. Fernandez-Tresguerres, Hernandez-Gil I, Alobera M, Del Canto M, Blanco L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. *Histología y Fisiología del Tejido Óseo*. 2006;11(1):32-36.
 27. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of Osteoblast Differentiation Mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocrine Reviews*. 2000;21(4):393-411.
 28. Sinha KM, Zhou X. Genetic and molecular control of osterix in skeletal formation. *J Cell Biochem*. 2013;114(5):975-984.
 29. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng JM, Behringer RR, et al. The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Cell*. 2002;108(1):17-29.
 30. Rodríguez M, Miatello R, Vazquez- Prieto, MA. Adipocitoquinas y síndrome metabólico: Rol de la visfatina en la patogenia de enfermedad cardiovascular. *Rev Méd Univ*. 2011;7(1):1-26.
 31. Neumann E, Junker S, Schett G, Frommer K, Muller-Ladner U. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(5):296-302.
 32. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone*. 2004;35(4):842-849.
 33. Cock T-A, Auwerx J. Leptin: cutting the fat off the bone. *The Lancet*. 2003;362(9395):1572-1574.
 34. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin Regulates Bone Formation via the Sympathetic Nervous System. *Cell*. 2002;111(3):305-317.
 35. Scheller EL, Song J, Dishowitz MI, Soki FN, Hankenson KD, Krebsbach PH. Leptin Functions Peripherally to Regulate Differentiation of Mesenchymal Progenitor Cells. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*. 2010;28(6):1071-1080.
 36. Ducy P. CBFA1: A molecular switch in osteoblast biology. *Developmental Dynamics*. 2000;219(4):461-471.
 37. Quesada-Gómez J. Leptina y hueso: mecanismos moleculares de la interacción Leptina-Osteoblasto. *REEMO*. 2006;15(2):24-29.
 38. Liu C, Grossman A, Bain S, Strachan M, Puerner D, Bailey C, et al. Leptin stimulates cortical bone formation in ob/ob mice. *J Bone Miner Res*. 1997;12:S115.
 39. Burguera B, Hofbauer L, Thomas T, Gori F, Evans G, Khosla S, et al. Leptin Reduces Ovariectomy-Induced Bone Loss in Rats. *Endocrinology*. 2001;142(8):3546-3553.
 40. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obesity Reviews*. 2007;8:41-44.
 41. Cao J. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthopaedic Surg Res*. 2011;6(1):30.
 42. Pollock N. Childhood obesity, bone development, and cardiometabolic risk factors. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;410:52-63.
 43. Lopez-Gomez J, Perez Castrillon J, de Luis Roman D. Impact of obesity on bone metabolism. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(10):551-359.
 44. Farr J, Dimitri P. The Impact of Fat and Obesity on Bone Microarchitecture and Strength in Children. *Calcified Tissue International*. 2017;100(5):500-513.
 45. Gordon C, Halton J, Atkinson S, Webber C. The contributions of growth and puberty to peak bone mass *Growth Dev Aging*. 1991;55(4):257-262.
 46. Jones I, Taylor R, Williams S, Manning P, Goulding A. Four-year gain in bone mineral in girls with and without past forearm fractures: A DXA study. *J Bone Miner Res*. 2002;17(6):1065-1072.
 47. Foley S, Quinn S, Jones G. Tracking of bone mass from childhood to adolescence and factors that predict deviation from tracking. *Bone*. 2009;44(5):752-757.
 48. Wey H, Binkley T, Beare T, Wey C, Specker B. Cross-sectional versus longitudinal associations of lean and fat mass with pQCT bone outcomes in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):106-114.
 49. Laddu D, Farr J, Lauder milk M. Longitudinal relationships between whole body and central adiposity on weight-bearing bone geometry, density, and bone strength: a pQCT study in young girls. *Arch Osteoporos*. 2013;8:156.
 50. Bonjour J, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporosis International*. 1994;4(1):S7-S13.
 51. Vandewalle S, Taes Y, Van Helvoirt M, Debode P, Herregods N, Ernst C, et al. Bone Size and Bone Strength Are Increased in Obese Male Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):3019-3028.
 52. Harrington K, Wescott D. Size and Shape Differences in the Distal Femur and Proximal Tibia between Normal

- Weight and Obese American Whites. *J Forensic Sci.* 2014;60:S32-S38.
53. Leonard M, Zemel B, Wrotniak B, Klieger S, Shults J, Stallings V, et al. Tibia and radius bone geometry and volumetric density in obese compared to non-obese adolescents. *Bone.* 2015;73:69-76.
 54. Leonard M, Shults J, Wilson B, Tershakovec A, Zemel B. Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):514-523.
 55. Clark E, Ness A, Tobias J. Adipose tissue stimulates bone growth in prepubertal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2534-2541.
 56. Kim H, Jung H, Hong H, Kim J, Shin C, Yang S, et al. The Role of Overweight and Obesity on Bone Health in Korean Adolescents with a Focus on Lean and Fat Mass. *J Korean Medical Sci.* 2017;32(10):1633-1641.
 57. Bierhals I, Dos Santos Vaz J, Bielemann R, de Mola C, Barros F, Gonçalves H, et al. Associations between body mass index, body composition and bone density in young adults: Findings from a southern Brazilian cohort. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2019;20(1):322.
 58. Weaver A, Houston D, Shapses S, Lyles M, Henderson R, Beavers D, et al. Effect of a hypocaloric, nutritionally complete, higher-protein meal plan on bone density and quality in older adults with obesity: A randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(2):478-486.
 59. Goulding A, Taylor R, Jones I, McAuley K, Manning P, Williams S. Overweight and obese children have low bone mass and area for their weight. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(5):627-632.
 60. Weiler H, Janzen L, Green K, Grabowski J, Seshia M, Yuen K. Percent body fat and bone mass in healthy Canadian females 10 to 19 years of age. *Bone.* 2000;27(2):203-207.
 61. Ivuskans A, Lätt E, Mäestu J, Saar MP, PMAasalu, K Jürimäe, T Jürimäe, J. Bone mineral density in 11–13-year-old boys: relative importance of the weight status and body composition factors. *Rheumatol Int.* 2013;33:1681-1687.
 62. Mosca L, Goldberg T, da Silva V, da Silva C, Kurokawa C, Bisi Rizzo A, et al. Excess body fat negatively affects bone mass in adolescents. *Nutrition.* 2014;30(7):847-852.
 63. Manzoni P, Brambilla, Pietrobella A, Beccaria L, Bianchessi A, Mora S, et al. Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(4):603-607.
 64. Petit M, Beck T, Shults J, Zemel B, Foster B, Leonard M. Proximal femur bone geometry is appropriately adapted to lean mass in overweight children and adolescents. *Bone.* 2005;36(3):568-576.
 65. Janicka A, Wren T, Sanchez M. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):143-147.
 66. Pollock N, Laing E, Baile C, Hamrick M, Hall D, Lewis R. Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *Am J Clin Nutr.* 2007;87(5):1530-1538.
 67. Dimitri P, Jacques R, Paggiosi M, King D, Walsh J, Taylor Z, et al. Leptin may play a role in bone microstructural alterations in obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):594-602.
 68. Farr J, Amin S, LeBrasseur N, Atkinson E, Achenbach S, McCready L, et al. Body composition during childhood and adolescence: relations to bone strength and microstructure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12).

Probiotics, prebiotics, and symbiotics in the treatment of obesity: A new vision

Probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento de la obesidad: Una nueva visión

Alexandra Stefania Vizueta Sánchez¹, Rina Elizabeth Ortiz Benavides², Fabián Patricio Jiménez Zeas³

SUMMARY

Obesity is a chronic non-communicable disease whose prevalence has doubled during the last three decades, becoming, along with its metabolic complications, a worldwide public health problem. Recently, the alteration of the intestinal microbiota balance, known as dysbiosis, has been identified as a possible pathophysiological process that promotes weight gain in individuals who suffer from it. Dietary intervention with prebiotics, probiotics, or symbiotics aimed at correcting intestinal dysbiosis in obese patients can provide health benefits by facilitating weight loss and maintenance, improving constipation, glucose, and lipid levels, as well as immunity and expression of regulatory cytokines, thus contributing to the reduction of the chronic inflammatory process of intestinal cells.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.20>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7255-502X>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1804-491X>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4595-3035>³

E-mail: alexandra.vizueta.80@est.ucacue.edu.ec Catholic University of Cuenca. Cuenca-Ecuador

E-mail: rortiz@ucacue.edu.ec Catholic University of Cuenca. Cuenca-Ecuador

Email: jzeasfp@ucacue.edu.ec Catholic University of Cuenca. Cuenca- Ecuador

*Corresponding author: Rina Elizabeth Ortiz Benavides, MD, MSc, PhD. Maestría en obesidad y sus comorbilidades – Universidad Católica de Cuenca, Avda. de las Américas y Humboldt. E-mail: rortiz@ucacue.edu.ec

Recibido: 19 de septiembre 2022

Aceptado: 9 de octubre 2022

The purpose of this review is to establish the relationship between intestinal microbiota and obesity, as well as to emphasize the potential role of prebiotics, probiotics, and symbiotics in the prevention and management of obesity.

Keywords: Obesity, overweight, intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, prebiotics, probiotics, symbiotics.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica no transmisible cuya prevalencia se ha duplicado durante las últimas tres décadas, constituyéndose junto a sus complicaciones metabólicas, un problema de salud pública a nivel mundial. Recientemente, la alteración del equilibrio en la microbiota intestinal, conocida como disbiosis, se ha identificado como un posible proceso fisiopatológico que promueve en el aumento del peso en los individuos que la padecen. La intervención dietética con prebióticos, probióticos o simbióticos destinada a corregir la disbiosis intestinal en el paciente obeso, puede proporcionar beneficios para la salud al facilitar la pérdida y el mantenimiento de peso, mejorar el estreñimiento, los niveles de glucosa y lípidos, así como en la inmunidad y expresión de citoquinas reguladoras, logrando de esta forma contribuir a la disminución del proceso inflamatorio crónico de las células intestinales. Es por todo lo planteado anteriormente que esta revisión tiene como finalidad establecer la relación existente entre la microbiota intestinal y la obesidad, además de enfatizar el papel potencial de los prebióticos, probióticos y simbióticos en la prevención y manejo de la misma.

Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, microbiota intestinal, disbiosis intestinal, prebióticos, probióticos, simbióticos.

INTRODUCTION

Obesity, according to the World Health Organization (WHO), is defined as “an abnormal or excessive accumulation of fat that can be harmful to health”, whose prevalence has doubled during the last three decades, constituting, together with its metabolic complications, a worldwide public health problem of utmost importance. According to WHO figures, in 2016, more than 1900 million people over the age of 18 were classified as overweight (BMI between 25 and 30 kg/m²) and 600 million were obese (BMI greater than 30 kg/m²) (1). Excess weight and obesity are caused by a positive energy balance, which results from an increase in the number of calories ingested, as well as a decrease in energy expenditure, which, together with certain environmental, genetic, and hormonal factors, contribute to its onset (2).

Over time, human beings have co-evolved with different microorganisms, to the point of establishing commensal and even symbiotic relationships, with positive or beneficial effects on health. Thus, the intestinal microbiota, commensal or symbiotic bacterial flora that colonizes the intestinal mucosa, represents one of the biological relationships that, according to emerging evidence, has an essential role in human health and disease, playing a determining role in physiological processes such as digestion, glucose metabolism, energy production and immunomodulation (3).

Studies during the last decades indicate that the intestinal microbiota seems to play a fundamental role in the pathogenesis of obesity and its associated diseases. In this regard, the dysregulation of this microflora that leads to the interruption of the favorable symbiotic relationship, known as dysbiosis, may contribute to the development of obesity by altering the intestinal absorption of nutrients and through the production of metabolites that generate inflammatory processes in the cells of the intestinal microbiota (4,5).

Although there are a variety of therapeutic strategies for the management of excessive weight gain (nutritional, behavioral, pharmacological,

and surgical), obesity is still an important problem that requires new medical and/or nutritional approaches, since together with its comorbidities, it represents the main causes of morbidity and mortality worldwide (6). Dietary intervention with prebiotics, probiotics, or symbiotics aimed at correcting the alteration of the intestinal microbiota observed in obesity, can provide health benefits by facilitating weight loss and maintenance, improving constipation, glucose, and lipid levels, as well as immunity and expression of regulatory cytokines, thus contributing to the reduction of the chronic inflammatory process of intestinal cells that occurs in subjects with obesity (4,7). The purpose of this review is to establish the relationship between intestinal microbiota and obesity, as well as to emphasize the potential role of prebiotics, probiotics, and symbiotics in the prevention and management of obesity.

OBESITY AND INTESTINAL MICROBIOTA

Obesity is a chronic non-communicable disease harmful to health, which has been associated with an increased risk of metabolic, cardiovascular, and musculoskeletal diseases, some types of cancers, and mental health diseases, among other disorders (8). Obesity is determined by genetic, environmental, and psychosocial factors, which influence food intake and energy expenditure. Thus, the eating habits that are acquired throughout life, produce alterations in the natural intestinal microbiota acquired from birth, the excessive intake of carbohydrates or fats, which is one of the main causes of the changes in it (9). Likewise, the intestinal microbiome is influenced by genetic, nutritional, hormonal, and other environmental factors that may contribute to the pathogenesis of obesity and related complications (10).

The intestinal microbiota is acquired from birth and develops as more bacteria are consumed throughout life with the diet (11). The intestinal flora is composed of Bacteroidetes (23 %) comprising the genus *Bacteroides*, Firmicutes (64 %) which includes *Bacilli*, Clostridia, and Mollicutes; Proteobacteria (8 %), gram-negative bacteria such as *Escherichia coli* and *Helicobacter pylori*; Fusobacteria, Verrucomicrobia and Actinobacteria (3 %) which include

species such as *Bifidobacterium* (12). This intestinal microbiome contains enzymes that metabolize many macronutrients, which is why maintaining its balance is a key point in promoting human health (10). When alterations occur in its structure or diversity, a process known as dysbiosis, metabolic disorders occur due to alteration of metabolic signaling pathways. Among these disorders, we find obesity and the complications it generates in the homeostasis of the organism (13). In studies of overweight or obese animal models, more *Firmicutes* than *Bacteroides* have been found, while in humans there is greater variability in the percentage of these bacteria, which reflects the influence of dietary regimes since certain diets increase or decrease certain types of beneficial bacteria for the microbiota and increase other harmful ones, which trigger obesity (14).

In the pathogenesis of metabolic disorders, the role of dysbiosis is becoming increasingly clear. It has been demonstrated the high risk that a decrease in microbial diversity entails for the development of obesity, likewise, it has been identified that thin subjects have a greater richness of intestinal microbiota compared to obese ones (15). The use of antibiotics has been related to alterations in the intestinal microbiota increasing the risk of developing multiple inflammatory disorders. Antibiotic-induced dysbiosis generates weight gain and increases the proportion of very low-density lipoproteins (16). Bacterial dysbiosis, related to an increase in *Firmicutes* species, has been associated with alterations in gastrointestinal peptides (cholecystokinin, somatostatin, ghrelin, and gastrin), leading to decreased satiety, increased appetite, and food intake (17).

Intestinal microbiota and the metabolism of carbohydrates and lipids are related, which contributes to the collection of energy and the metabolism of nutrients. The intestinal microbiota can alter the signaling of free bile acids; approximately 5 % to 10 % of these are bio-transformed by the anaerobic intestinal microbiota, which demonstrates their relationship with the metabolism of dietary fats (18). It has also been related to the metabolism of essential amino acids, an important source of dietary protein, being the nitrogen obtained from this macronutrient is essential for microbial

growth, short-chain amino acid assembly, and carbohydrate assimilation (19).

The intestinal microbiota, through the production of short-chain fatty acids (SCFA), plays a role in energy metabolism. These fatty acids are produced by the fermentation of fiber and protein at the colonic level and are microbial waste products whose function is to balance intestinal homeostasis (19,20). SCFA, specifically acetate, butyrate, and propionate can affect human metabolism. Their beneficial effects have been observed on insulin sensitivity, glucose balance, and body weight, in addition, can reduce inflammation through the strengthening of the intestinal barrier and have a positive effect on lipid metabolism, as well as reduce appetite and regulate satiety through activity on free fatty acid receptor 2 by stimulating the release of the hormone peptide YY (PYY) and incretin GLP-1 (21,22).

Probiotic supplementation can increase SCFA-producing bacteria, reduce quantitative LPS producers, and reduce tissue loss and organ inflammation, with these modulatory effects on glucose homeostasis and appetite, human immunity, lipid metabolism, and gastrointestinal cell integrity (4). The amounts of SCFA differ in lean versus overweight or obese subjects, the latter having higher amounts of fecal acetate, butyrate, and propionate, produced by anaerobic catabolism of *Bacteroidetes* (15). Increasing butyrate consumption and production can increase the biodiversity of the intestinal microbiota, thereby increasing mitochondrial function and energy expenditure and decreasing insulin resistance. Probiotics also reduce opportunistic pathogens with their metabolites (indole, trimethylamine, and LPS), as well as fat accumulation, inflammation, and insulin resistance, and regulate neuropeptides and gastrointestinal peptides (20).

Intestinal bacteria modulate the secretion of inflammatory cytokines, and elevated levels of inflammatory biomarkers such as C-reactive protein, tumor necrosis factor (TNF), and interleukin-6 (IL-6) appear to be associated with obesity (23,24). Probiotics have been shown to decrease inflammatory factors, increase SCFA levels through fermentation of non-digestible carbohydrates, enhance intestinal cell growth and

thereby strengthen the intestinal barrier, mucin production, and immunomodulation of intestinal immune cells (25).

Supplementation with prebiotics promotes changes in both the composition and function of the intestinal microbiota, with inulin, galacto-oligosaccharides (GOS), and fructo-oligosaccharides (FOS) being the most frequently used and studied (26). Inulin works by increasing the density of cells in charge of producing the appetite-suppressing hormone PYY, GOS increases the number of *Bifidobacterium spp.* and decreases the number of *Bacteroides*, and FOS has been associated with an increased presence of *Lactobacillus*, in addition to its bifidogenic function, with a consequent decrease in ghrelin levels and increase in butyrate producers, leading to improvements in metabolic performance and intestinal barrier against pathogens (17,27). In addition, supplementation with prebiotics generates a decrease in leptin resistance that occurs in those subjects with a high-fat diet.

PREBIOTICS, PROBIOTICS, AND SYMBIOTICS IN OBESITY

General

Prebiotics are non-digestible, non-viable, selectively fermented food ingredients that have beneficial effects on the host by promoting the growth or activity of the intestinal microbiota (7,28). They are short-chain carbohydrates whose structure is mainly composed of two chemical groups, inulin-type fructans (ITF) and galactooligosaccharides (GOS), biomolecules capable of stimulating the growth of bifidobacteria and lactobacilli (29). Starchy fruits, cereals, beans, legumes, and soybeans are just some of the natural sources of prebiotics (30). According to studies, the consumption of prebiotics has several benefits among them the production of short-chain fatty acids, cholesterol reduction, stimulation of the local immune system, and improvement of gastrointestinal motility and function, among others (31).

Probiotics are microorganisms beneficial to the health of their host when administered or

consumed in adequate amounts, as they have been shown to improve the microbial balance of the intestinal flora by inhibiting colonization by other enteric pathogens (32). Generally, they are marketed as freeze-dried pills for the management of diarrhea of various etiologies, in addition to inflammatory bowel diseases, although they are also used as food supplements, with a variety of foods enriched with probiotics, being *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* strains the most commonly used in dietary supplements (33,34). The various genera of bacteria most commonly used in the formulation of probiotics are *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, and *Streptococcus* (35).

Thus, to this date, the beneficial effect of probiotics has only been clinically demonstrated in the management of antibiotic- and *Clostridium difficile*- associated diarrhea, as well as in the management of certain respiratory tract infections. (36). However, neither the U.S. Food and Drug Administration nor the European Food Safety Authority has approved any probiotic formulation as a therapeutic agent (36,37) except for *Lactobacillus gasseri* BNR17, which has been approved as a functional component for body fat reduction by the South Korean Food and Drug Administration (38).

Symbiotics are combinations of prebiotics and probiotics, generally used for the management of intestinal dysbiosis (39). Thus, symbiotics are complex mixtures of bacterial strains and different doses of prebiotic fibers that have been shown to be more effective in modulating the intestinal microbiota than prebiotics and probiotics alone (40). The use of symbiotics in humans has been contradictory and remains under ongoing study as no significant change in weight, BMI, or fat mass has been noted, but they have been shown to reduce blood cholesterol levels and lower blood pressure, perhaps due to the concentrations, ratio, and duration of administration of the symbiotics (30).

Preclinical evidence

Preclinical studies have demonstrated the potential benefits of the use of prebiotics, probiotics, and symbiotics in the management

of intestinal dysbiosis in obese patients. Some biomolecules present in nature, such as phenols, polyphenols, and non-digestible complex carbohydrates, have been shown to have prebiotic properties in studies conducted in animal models. In this regard, resveratrol, and quercetin, both phenolic compounds, have been associated with adipose tissue browning and thermogenesis, phenomena which, in turn, are related to weight loss. Different authors have found that the use of resveratrol, alone or combined with quercetin, is associated with increases in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* generation in the intestinal microbiota while reducing the *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio (41-43). The use of these phenols has also been found to reduce trimethylamine N-oxide (TMAO) levels and the risk atherosclerosis, through the induction of hepatic bile acid synthesis, which results from the remodeling of the intestinal flora (41).

Likewise, camu camu, a polyphenolic fruit extract, also appears to have anti-obesogenic prebiotic properties. In a study conducted in mice fed a high-fat diet, it was found that this extract promoted a remodeling of the intestinal microbiota, which in turn, induced an increase in energy expenditure by increasing the production of UCP-1 in the TAP and white adipose tissue (WAT), which conferred protection against obesity; In addition, camu camu extract also induced an increase in secondary unconjugated bile acid novels (44,45).

Among the non-digestible complex carbohydrates, highly esterified pectin, inulin, guar gum (guaran), and epilactose have been shown to be able to remodel the intestinal microbiota with important effects on obesity. Pectin, one of the main sources of soluble fiber in the diet, is a polysaccharide present in a wide variety of vegetables and fruits since it is one of the most abundant constituents of the cell wall of the plant kingdom; studies attribute its anti-obesogenic prebiotic effects to the thermogenic capacity of this component in adipose tissue (46-48). On the other hand, inulin and guaran have been attributed to slimming effects in animal models of high-fat diets (49) while epilactose has been attributed to protective effects against obesity by improving the SCFA profile in the cecum, increasing acetate and propionate levels, and reducing weight gain (50) through the

expression of UCP-1 in TAP and muscle (51).

Now, some of the lactic acid bacteria, such as *Lactobacillus spp.* and *Bifidobacterium spp.* are two of the most widely studied probiotics at the preclinical level, which have provided anti-obesity effects through the remodeling of the intestinal flora (52-55). Other authors have demonstrated *in vitro* and *in vivo*, the anti-inflammatory potential of *Faecalibacterium prausnitzii*, a species with the ability to inhibit the NF- κ B pathway; likewise, this species can produce SCFA such as butyrate, which confers slimming effects in animal models (56,57). *Akkermansia muciniphila* is another species with potential probiotic effects in animal models with metabolic disorders and obesity. Thus, authors have documented that *A. muciniphila* also has anti-inflammatory properties, reverses atherosclerotic lesions, reverses metabolic alterations in adipose tissue, and decreases translocation at the intestinal barrier (58,59). In relation to symbiotics, a study in mice fed high-fat diets and given a symbiotic supplement of D-allulose and two probiotic species, *Lactobacillus sakei*, and *Leuconostoc kimchi*, found that the use of this mixture significantly decreased the body weight and visceral adipose tissue of the mice, while reducing the leptin/adiponectin ratio (60). Some authors have been able to demonstrate that postnatal symbiotic supplementation of mice induced changes in the gut microbiota that protected them from diet-induced obesity later in life (61-63).

Clinical evidence

Epidemiological evidence reveals that nutritional regimens rich in prebiotic components are associated with decreased appetite, reduced fat mass, and weight loss in overweight and obese patients (64,65). However, the clinical evidence is not as promising (Table 1), since most studies reveal that the changes induced by prebiotics in obese or overweight patients are null or minor, as well as the improvements in total cholesterol, LDL cholesterol, and serum CRP levels are minor (Table 1) (27,66,67).

In relation to probiotics, evidence in humans shows that the use of these supplements

Table 1. Clinical evidence on the efficacy of prebiotics and probiotics in obesity.

Authors (year)	Journal	Methodology	Results	Conclusion
PREBIOTICS				
Da Silva Borges et al. (2019).	Nutrition Reviews (Q1)	Meta-analysis: 10 RCTs and 3 cross-over trials. (n= 566 participants).	No decrease in ghrelin (WMD = - 71.66; CI9 %: - 148,83 to 5,50; p = 0.069), significant decrease in CRP (SMD= - 0.31; 95%CI: - 0,58 to - 0,04; p = 0.027).	Prebiotics may help regulate plasma concentrations of C-reactive protein but not ghrelin in overweight or obese individuals.
Beserra BT et al (2015).	Clinical Nutrition (Q1)	Meta-analysis: 13 RCTs (n=513 participants).	Reduction of total cholesterol (SMD= -0.25; 95%CI: -0.48, -0.02) and LDL-cholesterol (SMD= -0.22; 95%CI: -0.44, -0.00). Reduction of triglycerides (SMD= -0.72; 95%CI: -1.20, -0.23) and increase of HDL-cholesterol (SMD= 0.49; 95%CI: 0.01, 0.97).	The improvement in the parameters evaluated supports supplementation with prebiotics as adjuvant therapy in obesity-related comorbidities such as dyslipidemia and insulin resistance.
Kunmackal J et al (2018).	Genes (Q2)	Meta-analysis: 6 RCTs.	DM= 27 (95%CI: - 0.56, 0.2); p = 0.07	Dietary agents for modulation of the intestinal microbiome significantly reduce body weight without changes in fat mass.
PROBIOTICS				
Wang ZB et al (2019).	Evidence-based Complementary and Alternative Medicine (Q2)	Meta-analysis: 12 RCTs (n=821 participants)	Reduction in body weight (WMD= - 0.55 kg; 95 % CI: - 0.91, - 0.19), BMI (WMD= - 0.30 kg/m ² ; 95 % CI: - 0.43, - 0.18), waist circumference (WMD= - 1.20 cm; 95 % CI: - 2.21, - 0.19), fat mass (WMD= - 0.91 kg; 95 % CI: - 1.19, - 0.63), compared to control groups	Probiotic supplementation could potentially reduce weight gain and improve some of the associated metabolic parameters
Borgeraas H et al (2018).	Obesity Reviews (Q1)	Meta-analysis: 15 RCTs (n=957)	Body weight reduction (WMD (95%CI): - 0.60 kg (- 1.19, - 0.01); BMI (- 0.27 kgm ⁻² (- 0.45, - 0.08); and fat percentage (- 0.60% (- 1.20, - 0.01).	Probiotic supplementation significantly reduces BMI, body weight, and fat mass percentage.
Park S et al (2015).	Nutrition Research (Q3)	Meta-analysis: 4 RCTs (n=449)	No significant effect of probiotics on body weight (WMD= - 1.77; 95 % CI: - 4.84 to 1.29; p = 0.26) and BMI (WMD= 0.77; 95 % CI: - 0.24 to 1.78; p = 0.14).	The RCTs reviewed in this meta-analysis indicated that probiotics have limited efficacy in terms of decreasing body weight and BMI and were not effective for weight loss.

BMI, body mass index; BMI, body mass index; Q, quartile; RCT, randomized clinical trial; CI, confidence interval. WMD, weighted mean difference; SMD, standardized mean difference; RCT, randomized clinical trial; SD, standardized mean difference.

decreases the BMI and body weight of patients (Table 1), although other authors point out that the reductions in these measures are not significant (68-70). Probiotics based on strains of bacteria common in the human intestinal microbiota, such as *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, or *Clostridia* strains, represent the next generation of probiotics. Studies have shown that the depletion of these bacteria in the gut microbiota has been associated with an increased risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, immunometabolic diseases, and metabolic syndrome (68,71). In this regard, one study reported an inverse and significant correlation between the number of *A. muciniphila* in the intestinal flora and the presence of overweight, obesity, and arterial hypertension in its sample (72). In another study conducted in overweight or obese patients, who were administered live/pasteurized *A. muciniphila* supplements or placebo for 3 months, it was observed that, although the use of this probiotic did not significantly remodel the composition of the intestinal flora, it did promote a decrease in hip circumference, fat mass proportions and a slight reduction in body weight (73).

However, the clinical evidence on the efficacy of symbiotics in the management of obesity is more contrasting than that of the use of prebiotics and probiotics separately. In this regard, some authors reported that the use of symbiotics improved leptin levels, total and LDL cholesterol, and triglyceride levels, while significantly reducing body weight, fat mass, and BMI of patients; however, other authors reported that no significant reductions in any of the last 3 anthropometric parameters were observed (67,74-76). Thus, in one study, symbiotics were found to have a modest but consistent effect on BMI and abdominal circumference, although no significant improvement in the pro-inflammatory profile of adipose tissue or adiponectin levels was demonstrated (77). In addition, a randomized clinical study conducted in children with obesity, who were administered symbiotics orally for 12 weeks, concluded that there was a marked decrease in weight, as well as an improvement in glycemia, total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol values (78).

Safety profile

The use of probiotics in food throughout history, together with the information reported by different clinical trials, has allowed the demonstration of the safety profile of this supplementation in humans (39,74,79). However, although probiotics are safe in healthy adults, evidence has shown that their use increases the risk of infection and morbidity in immunocompromised patients, patients in intensive care, postoperative or hospitalized patients, and small infants or newborns with low birth weight (80-82). In this regard, infection, bacteremia, sepsis, endocarditis, and/or cholangitis induced by *L. rhamnosus GG* or *L. casei* or by *Bacillus subtilis* have been reported (83,84).

In general, supplements with prebiotics, probiotics, and symbiotics have a safe profile for use in immunocompetent humans. However, large-scale clinical trials are needed to evaluate the actual efficacy of these supplements in the prevention and treatment of obesity, as well as to determine the most effective ideal dose response, or to assess whether the beneficial effect is maintained after discontinuation of treatment (85).

The use of prebiotics in the context of a symbiotic formulation should be carefully evaluated, since, to observe its beneficial effects, the dose given to the patient should be higher than in cases where it is used as a single agent when an additional load of viable bacteria (probiotics) is administered to the intestinal microbiota, a higher concentration of prebiotics would be required to stimulate the complete flora (85).

CONCLUSIONS

The use of probiotics, prebiotics, and symbiotics is emerging as an alternative therapy in the prevention and treatment of obesity and overweight. Evidence suggests that such formulations may reduce body weight, fat mass percentage, and BMI, as well as improve the inflammatory profile and other cardio-metabolic parameters associated with obesity. The use of these supplements is generally safe in different

clinical settings, but more research is still needed in all other fields before final recommendations for their use can be made.

REFERENCES

- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2021 [citado 4 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science*. 2016;354(6308):69-73.
- Dahiya DK, Renuka Null, Puniya M, Shandilya UK, Dhewa T, Kumar N, et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Front Microbiol*. 2017;8:563.
- Tandon D, Haque MM, Gote M, Jain M, Bhaduri A, Dubey AK, et al. A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response relationship study to investigate efficacy of fructooligosaccharides (FOS) on human gut microflora. *Sci Rep*. 2019;9(1):5473.
- Bouter KE, van Raalte DH, Groen AK, Nieuwdorp M. Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1671-1678.
- Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Sci Rep*. 2019;9(1):12918.
- Geurts L, Neyrinck AM, Delzenne NM, Knauf C, Cani PD. Gut microbiota controls adipose tissue expansion, gut barrier and glucose metabolism: Novel insights into molecular targets and interventions using prebiotics. *Benef Microbes*. 2014;5(1):3-17.
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-298.
- González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJJ, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17034.
- Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):317-332.
- Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):577-589.
- Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):E2690.
- Ferrarese R, Ceresola ER, Preti A, Canducci F. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(21):7588-7605.
- Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;19(4):305-313.
- Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TMS, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014;4(6):e121-e121.
- Le Roy CI, Bowyer RCE, Castillo-Fernandez JE, Pallister T, Menni C, Steves CJ, et al. Dissecting the role of the gut microbiota and diet on visceral fat mass accumulation. *Sci Rep*. 2019;9(1):9758.
- Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*. 2018:1-18.
- Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How Effective Are They in the fight against Obesity? *Nutrients*. 2019;11(2):258.
- Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*. 2018;(51-52):80-85.
- Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):108.
- Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198-206.
- Brooks L, Viardot A, Tsakmaki A, Stolarczyk E, Howard JK, Cani PD, et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Mol Metab*. 2017;6(1):48-60.
- Rastelli M, Knauf C, Cani PD. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders: Mechanisms Linking Microbes and Obesity. *Obesity*. 2018;26(5):792-800.
- Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: An updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(1):3-15.
- Brusaferrò A, Cozzali R, Orabona C, Biscarini A, Farinelli E, Cavalli E, et al. Is It Time to Use Probiotics to Prevent or Treat Obesity? *Nutrients*. 2018;10(11):1613.
- Wiese M, Bashmakov Y, Chalyk N, Nielsen DS, Krych Ł, Kot W, et al. Prebiotic Effect of Lycopene and Dark Chocolate on Gut Microbiome with Systemic Changes in Liver Metabolism, Skeletal Muscles and Skin in Moderately Obese Persons. *BioMed Res Int*.

- 2019;2019:1-15.
27. Beserra BTS, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MGF, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. *Clin Nutr.* 2015;34(5):845-858.
 28. Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2019;17(2):333-344.
 29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(8):506-514.
 30. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients.* 2017;9(9):E1021.
 31. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 2009;27(3):202-209.
 32. Choque Delgado GT, Tamashiro WM da SC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int Ott Ont.* 2018;113:183-188.
 33. Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, Barnes PM, Nahin RL. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Rep.* 2015;(79):1-16.
 34. Draper K, Ley C, Parsonnet J. Probiotic guidelines and physician practice: A cross-sectional survey and overview of the literature. *Benef Microbes.* 2017;8(4):507-519.
 35. Santacroce L, Charitos L, Botalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(8):635-645.
 36. Rondanelli M, Faliva M, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi A. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. *Gut Microbes.* 2017;8(6):521-543.
 37. Saldanha LG. US Food and Drug Administration regulations governing label claims for food products, including probiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;4(Suppl 2):S119-121; discussion S144-151.
 38. Jung SP, Lee KM, Kang JH, Yun SI, Park HO, Moon Y, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on Overweight and Obese Adults: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Korean J Fam Med.* 2013;34(2):80-89.
 39. Hoffmann DE, Fraser CM, Palumbo F, Ravel J, Rowthorn V, Schwartz J. Probiotics: achieving a better regulatory fit. *Food Drug Law J.* 2014;69(2):237-272
 40. Krumbeck JA, Rasmussen HE, Hutkins RW, Clarke J, Shawron K, Keshavarzian A, et al. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. *Microbiome.* 2018;6(1):121.
 41. Etxeberria U, Arias N, Boqué N, Macarulla MT, Portillo MP, Martínez JA, et al. Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats. *J Nutr Biochem.* 2015;26(6):651-660.
 42. Arias N, Picó C, Macarulla MT, Oliver P, Miranda J, Palou A, et al. A combination of resveratrol and quercetin induces browning in white adipose tissue of rats fed an obesogenic diet: Polyphenol Combination and Brite Cell Induction. *Obesity.* 2017;25(1):111-121.
 43. Alberdi G, Rodríguez VM, Miranda J, Macarulla MT, Churrua I, Portillo MP. Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats. *Food Chem.* 2013;141(2):1530-1535.
 44. Neyrinck AM, Bindels LB, Geurts L, Van Hul M, Cani PD, Delzenne NM. A polyphenolic extract from green tea leaves activates fat browning in high-fat-diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem.* 2017; 49:15-21.
 45. Anhê FF, Nachbar RT, Varin TV, Trottier J, Dudonné S, Le Barz M, et al. Treatment with camu camu (*Myrciaria dubia*) prevents obesity by altering the gut microbiota and increasing energy expenditure in diet-induced obese mice. *Gut.* 2019;68(3):453-464.
 46. Hamaker BR, Tuncil YE. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *J Mol Biol.* 2014;426(23):3838-3850.
 47. Sánchez D, Muguerra B, Moulay L, Hernández R, Miguel M, Aleixandre A. Highly methoxylated pectin improves insulin resistance and other cardiometabolic risk factors in Zucker fatty rats. *J Agric Food Chem.* 2008;56(10):3574-3581.
 48. Palou M, Sánchez J, García-Carrizo F, Palou A, Picó C. Pectin supplementation in rats mitigates age-related impairment in insulin and leptin sensitivity independently of reducing food intake. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(10):2022-2033.
 49. Weitkunat K, Stuhlmann C, Postel A, Rumberger S, Fankhänel M, Woting A, et al. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):6109.
 50. Murakami Y, Ojima-Kato T, Saburi W, Mori H, Matsui H, Tanabe S, et al. Supplemental epilactose prevents metabolic disorders through uncoupling protein-1 induction in the skeletal muscle of mice fed high-fat diets. *Br J Nutr.* 2015;114(11):1774-1783.
 51. Li K, Zhang L, Xue J, Yang X, Dong X, Sha L,

- et al. Dietary inulin alleviates diverse stages of type 2 diabetes mellitus via anti-inflammation and modulating gut microbiota in db/db mice. *Food Funct.* 2019;10(4):1915-1927.
52. Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem.* 2013;288(35):25088-25097.
 53. Singh S, Sharma RK, Malhotra S, Pothuraju R, Shandilya UK. *Lactobacillus rhamnosus* NCDC17 ameliorates type-2 diabetes by improving gut function, oxidative stress and inflammation in high-fat-diet-fed and streptozotocin-treated rats. *Benef Microbes.* 2017;8(2):243-255.
 54. Park S, Ji Y, Jung HY, Park H, Kang J, Choi SH, et al. *Lactobacillus plantarum* HAC01 regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a diet-induced obesity murine model. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(4):1605-1614.
 55. Alard J, Lehrter V, Rhimi M, Mangin I, Peucelle V, Abraham AL, et al. Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. *Environ Microbiol.* mayo de 2016;18(5):1484-1497.
 56. Martin R, Lenoir M, Chain F, Langella P, Bermúdez-Humarán LG. The dual role of MAPK pathway in the regulation of intestinal barrier: the role of the commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* on this regulation. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(7):E17-18.
 57. Breyner NM, Michon C, de Sousa CS, Vilas Boas PB, Chain F, Azevedo VA, et al. Microbial Anti-Inflammatory Molecule (MAM) from *Faecalibacterium prausnitzii* Shows a Protective Effect on DNBS and DSS-Induced Colitis Model in Mice through Inhibition of NF- κ B Pathway. *Front Microbiol.* 2017;8:114.
 58. Li J, Lin S, Vanhoutte P, Woo C, Xu A. *Akkermansia muciniphila* Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation.* 2016;133(24).
 59. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramírez S, Delzenne NM, et al. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep.* 2015;5:16643.
 60. Choi BR, Kwon EY, Kim HJ, Choi MS. Role of Synbiotics Containing d-Allulose in the Alteration of Body Fat and Hepatic Lipids in Diet-Induced Obese Mice. *Nutrients.* 2018;10(11):E1797.
 61. Aguilar-Toalá JE, Garcia-Varela R, Garcia HS, Mata-Haro V, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol.* 2018;75:105-114.
 62. Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):E4673.
 63. Mischke M, Arora T, Tims S, Engels E, Sommer N, van Limpt K, et al. Specific synbiotics in early life protect against diet-induced obesity in adult mice. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1408-1418.
 64. Requena T, Martínez-Cuesta MC, Peláez C. Diet and microbiota linked in health and disease. *Food Funct.* 2018;9(2):688-704.
 65. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(Suppl 2):S1-63.
 66. da Silva Borges D, Fernandes R, Thives Mello A, da Silva Fontoura E, Soares Dos Santos AR, Santos de Moraes Trindade EB. Prebiotics may reduce serum concentrations of C-reactive protein and ghrelin in overweight and obese adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78(3):235-248.
 67. Gk J, L W, J N, C T, R S, G M. Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genes.* 2018;9(3).
 68. Wang ZB, Xin SS, Ding LN, Ding WY, Hou YL, Liu CQ, et al. The Potential Role of Probiotics in Controlling Overweight/Obesity and Associated Metabolic Parameters in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:1-14.
 69. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmsaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2018;19(2):219-232.
 70. Park S, Bae J. Probiotics for weight loss: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Res N Y N.* 2015;35(7):566-575.
 71. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(43):16731-16736.
 72. Cani PD, Everard A. *Akkermansia muciniphila*: A novel target controlling obesity, type 2 diabetes and inflammation?. *Med Sci.* 2014;30(2):125-127.
 73. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with

PROBIOTICS, PREBIOTICS, AND SYMBIOTICS

- Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25(7):1096-1103.
74. Mohammadi H, Ghavami A, Hadi A, Askari G, Symonds M, Miraghajani M. Effects of pro-/synbiotic supplementation on anthropometric and metabolic indices in overweight or obese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2019;44:269-276.
75. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6): E928.
76. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014;111(8):1507-1519.
77. Cao S, Ryan PM, Salehisahlabadi A, Abdulazeem HM, Karam G, Černevičiūtė R, et al. Effect of probiotic and synbiotic formulations on anthropometrics and adiponectin in overweight and obese participants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J King Saud Univ - Sci*. 2020;32(2):1738-1748.
78. NCT05162209. PROBESITY-2: Synbiotics in Pediatric Obesity. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05162209> [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 7 de abril de 2022]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02353907/>

Telehealth Model in Improving Health Service during COVID-19 Pandemic

Modelo de telesalud para mejorar el servicio de salud durante la pandemia de COVID-19

Nur Hidayah^{1a*}, Kristan^{2b}, Arbianingsih^{3a}, Nurul Magfirah Supu^{4a}, Aulia Insani Latif^{5c}, Haeril Amir^{6d}

SUMMARY

Objectives: This review aimed to systematically describe, evaluate, and conclude regarding the telehealth model that can improve the quality of health services during the COVID-19 pandemic. **Methods:** A systematic literature search was carried out on four databases namely Scopus, ScienceDirect, PubMed, and ProQuest to identify studies written in English in the last three years on the implementation of telehealth in improving the quality of health services during the COVID-19 pandemic. **Result:** Based on the 11 studies that have been analyzed, the telehealth models used in improving health services are video, audio, Virtual Urgent Care, and web-based. Telehealth can improve the quality of health services in rural and urban areas. **Conclusion:** Synchronous/real-time telehealth through video is the most widely used model in improving health services during the COVID-19 pandemic. Therefore,

research studying the effectiveness of the telehealth model is needed to strengthen the results of this study.

Keywords: Telehealth, health services, quality improvement, COVID-19.

RESUMEN

Objetivos: Esta revisión tiene como objetivo describir, evaluar y concluir sistemáticamente acerca del modelo de telesalud que puede mejorar la calidad de los servicios de salud durante la pandemia de COVID-19. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en cuatro bases de datos, a saber, Scopus, ScienceDirect, PubMed y ProQuest, para identificar estudios escritos en inglés en los últimos tres años sobre la implementación de la telesalud para mejorar la calidad de los servicios de salud durante la pandemia de COVID-19. **Resultado:** Con base en los 11 estudios que se han analizado, los modelos de telesalud utilizados para mejorar los servicios de salud son video, audio,

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.21>

ORCID: 0000-0003-2870-3106¹
ORCID: 0000-0002-0495-6523²
ORCID: 0000-0001-6658-8490³
ORCID: 0000-0002-3987-3736⁵
ORCID: 0000-0002-2350-0150⁶

^aDepartment of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Indonesia

Recibido: 1 de noviembre 2022
Aceptado: 7 de noviembre 2022

^bComputer Science Department, School of Computer science, Bina Nusantara University, Makassar, Indonesia

^cNursing Department, Pelamonia Health Sciences Institute, Makassar, Indonesia.

^dDepartment of Nursing, Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*Corresponding author: Nur Hidayah.

Department of Nursing, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, Indonesia.

Tel: +62 878-6099-0701.

E-mail: nur.hidayah@uin-alauddin.ac.id

atención de urgencia virtual y basado en la web. La tele salud puede mejorar la calidad de los servicios de salud en áreas rurales y urbanas. **Conclusión:** La tele salud sincrónica/en tiempo real a través de video es el modelo más utilizado para mejorar los servicios de salud durante la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, se necesita investigación que estudie la efectividad del modelo de tele salud para fortalecer los resultados de este estudio.

Palabras clave: Telesalud, servicios de salud, mejora de la calidad, COVID-19.

INTRODUCTION

The novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has had a major impact on the global economy, and society. It presents enormous challenges for healthcare providers (1). World Health Organization (WHO) reported that the number of COVID-19 confirmed positive cases worldwide as of February 25, 2022 was more than 112 000 000 cases, with 2 490 776 deaths attributed to COVID-19 (2). Furthermore, according to the Center for Strategic and International Studies, the total number of confirmed cases in Southeast Asia was 2 531 723 cases (3).

The COVID-19 pandemic has changed the way health services are provided to patients and families (4). Social distancing is an effort to suppress the virus transmission (5), by reducing human contact (6), or preventing the transmission of COVID-19 by tracing, Testing and treatment (7), which are also the main reason for changing the way health services are provided from face-to-face to digital services (8). Telehealth, a health service based on Information and Communication Technology (ICT) with a high-speed telecommunication system can be adopted to reduce infection during quarantine and social distancing (1).

By definition, telehealth is a term that refers to the use of electronic services to support various services, such as patient care, patient education, and monitoring (9). Telehealth has been widely used to prevent the spread of COVID-19 in health services. Patients and healthcare providers do not need to meet as they can communicate through the application (10). Not only as a strategy for preventing COVID-19, but telehealth is also

inexpensive and easy to access for the public (11). Study results show that telehealth can improve healthcare services and patient satisfaction during a pandemic (12-14).

Several reviews have been carried out to evaluate the use of telehealth, in particular, regarding patient and nurse satisfaction (14), but did not specifically discuss the best model for telehealth use. Thus, the process of conducting studies and obtaining results must be studied through evaluation and research to guide best telehealth practices in the future (4). Based on the foregoing description, it was conducted a systematic reviews to describe, evaluate, and conclude telehealth models that can improve the quality of health services during the COVID-19 pandemic.

METHODS

This review used a systematic and critical way of thinking in examining various studies using the PRISMA 2009 checklist, an evidence-based reporting guideline for systematic reviews and meta-analyses. Furthermore, the Critical Appraisal Skill Programme (CASP) and Fineout-Overholt & Gallagher-Ford Critical Appraisal Checklist were used in this review to assess the feasibility of articles to be included in the study. Literature searching was conducted in PubMed, Scopus, ScienceDirect, and ProQuest. The research question was structured based on PICOT (patient, intervention, comparison, outcome, and time). PICOT and keywords were based on the databases (Table 1).

The research question formulated in this study is: *'What are the models of Telehealth to improve the quality of health services during the COVID-19 pandemic?'*

There were 11 studies identified from the four databases. The studies were published in the last 3 years, were written in English, and were conducted on humans during the COVID-19 pandemic (Figure 1). In excluding articles with titles and abstracts that do not fit with the research question, the criteria are the sample in the study which is very small, and the article is not the result of the research.

Table 1. Research question based on PICOT (patient, intervention, comparison, outcome, and time).

Authors (year)	Methods	Intervention	Instrument	Results
Tan et al., (15)	RCT	Nurse-led telephonic palliative care	Edmonton Symptom Assessment System Revised Palliative performance scale	The preliminary results indicate that seriously ill patients are willing to engage with nurses and participate in discussions on ACP.
Imlach et al., (16)	Mixed-method	Telehealth Consultation	Levesque's concept	Patients reported high satisfaction with telehealth in general practice during the lockdown.
Chunara et al., (17)	Cohort	Telemedicine	Priori's significance to COVID	Controlling for individual and community-level attributes, Black patients had 0.6 times the adjusted odds (95% CI: 0.58–0.63) of accessing care through telemedicine compared to white patients
Smith et al., (18)	Cohort	Virtual Urgent Care	Can't tell	A total of 18,278 unique adult patients completed 22,413 VUC visits. Separately, 718 patient-scheduled visits were incomplete; the majority were no-shows. 50.9% of all patients and 74.0% of patients aged 60 years or older had comorbidities. Of VUC visits, 6.8% had a subsequent VUC encounter within 72 hours; 1.8% had a subsequent ED visit. Of patients with enhanced follow-up, 4.3% were referred for ED evaluation. Mortality was 0.20% overall; 0.21% initially and 0.16% with enhanced follow-up (p = 0.59). Males and black patients were significantly overrepresented in decedents.
Datta et al., (19)	Quality Improvement	Home telemedicine services	Can't tell	Among 223 telehealth patients, 85.7% used both synchronous audio and video technology. During the visits, 39% of patients had their anticonvulsants adjusted while 18.8% and 11.2% were referred to laboratory/diagnostic testing and specialty consults, respectively. In a post-visit survey, the highest degree of satisfaction with care was expressed by 76.9% of patients. The degree of satisfaction tended to increase the further a patient lived from the clinic (p = 0.05)
Samara et al., (20)	Quality Improvement	Palliative Care Needs Rounds via Telehealth	Can't tell	There was no statistical difference between face-to-face and telehealth groups in the average number of care home residents being discussed at Needs Rounds, anticipatory medication prescribing, GP participation, and completion of ACP at case conferencing. This implies that telehealth Needs Rounds and case conferences are as effective as face-to-face for identifying residents at risk of dying and planning for the end-of-life care
Hron et al., (21)	Qualitative Study	Inpatient Telehealth Program	Can't tell	Within 7 weeks of go-live, we hosted 1,820 inpatient telehealth sessions (13.3 sessions per 100 bedded days). We logged 104,647 minutes of inpatient telehealth time with a median session duration of 22 minutes (range 1–1,961). There were 5,288 participant devices used with a mean of 3 devices per telehealth session (range 2–22). Clinicians found they were able to build rapport and perform a reasonable physical exam.
Choi et al., (22)	RCT	Health-care Systems for Patients/Elderly with Coordinated care using icT (RESPECT)/ Health-RESPECT	EuroQol-5 dimension	Health-RESPECT supports medical staff decisions by remote consultation with distant professionals, but patient participation was limited
Mojdehbakhsh et al., (23)	Quality Improvement LR	Telemedicine	SQUIRE 2.0 GUIDELINES Telemedicine Satisfaction Survey (TeSS)	The TeSS had a 74.8% response rate. Patients rated the following aspects of the telemedicine encounter as good or excellent: call quality (96.5%), personal comfort (92.9%), length-of-visit (94.7%), treatment explanation (93.8%), and overall experience (88.5%). Moreover, 82.3% of patients would use telemedicine again. Additionally, 6.25 metric tons of CO emissions from travel were prevented from being produced.
Paterson et al., (24)		Telehealth	Can't tell	Telehealth reduces the travel burden on patients for consultation, affords a timely solution to discuss distressing side effects, initiate interventions, and enables possible treatment additions and/or changes
Ohlrigs et al., (25)	Mixed-Method	TeleDoc	Can't tell	One nursing home was equipped with a telemedical system based on the results of the requirement analysis and tele-medically connected to a GP. Over seven months, 56 routine and emergency teleconsultations took place. Only one of that required hospital admission. In addition to video telephony, electrocardiography and assessment of vitals such as pulse, blood pressure, oxygen saturation, and auscultation of the heart and lungs were applied frequently.

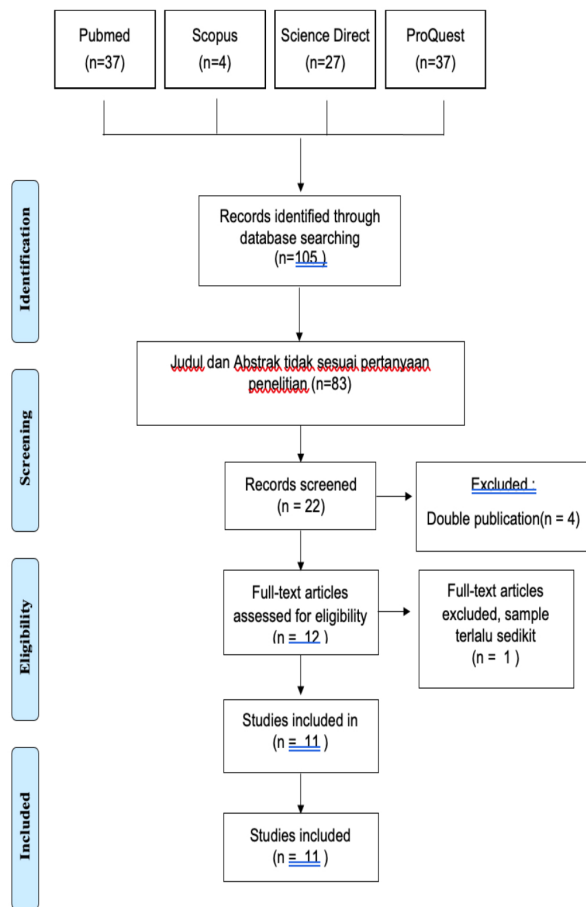


Figure 1. PRISMA 2009 checklist.

RESULTS

We have summarized eleven studies, which consisted of a QI Project, RCT, Cohort, literature review, mixed method, and qualitative studies that met the inclusion and exclusion criteria. Three QI studies were conducted in Madison, US, and Canberra, Australia, Two RCT studies were conducted in New York and Seoul, two cohort studies were conducted in New York, the USA, one article was a literature review carried out in Australia, two studies were mixed method in Aachen, Germany, and Wellington, New Zealand, and one qualitative and quantitative studies in Boston.

A study using the Randomized Control Trial (RCT) method conducted by Tan et al. (15), involved 100 outpatient participants with

advanced cancer or end-stage organ failure. Most of the sample was women (54 %) whose ages ranged from 50 to 95 years old. Another study conducted by Imlach et al. (16), included 1 048 adults (> 18 years) who were recruited through social media and mailing lists, the majority of respondents were women of European descent (17), their cohort study involved 140,184 patient visits; the majority were white patients. Further, a study conducted by Smith et al. (18) involved 18 278 adult patients who came to Virtual Urgent Care (VUC). The average age of the patients was 40 years old. Another conducted (19) included 223 epilepsy patients as the samples with an average age of 35 years. Most patients were women (59.2 %). Next, the Quality Improvement study conducted (20) involved 127 patients (53 patients received the direct intervention, while 75 patients received service through).

Hron et al., in their study, used 5 288 participant devices with a mean of three devices per telehealth session (21). In a study conducted by Mojdehbakhsh et al. (23) involving 192 patients at the GynOnc Carbone Cancer Center at the University of Wisconsin, the majority of participants were 63 years old. Another study conducted by Ohlgs et al. (25) involved 28 health workers with an average age of 83 years. In addition, a study conducted by Paterson uses an electronic database to find literature on the role of telehealth across the interdisciplinary cancer team. One of the eleven articles in this systematic review did not involve participants in their study since the research design used was in the form of a study protocol of a Randomized Control Trial (24).

Several telehealth models used to improve health service quality during the COVID-19 pandemic were found in the 11 articles reviewed. Their study used a video-based telehealth model such as zoom for epilepsy patients (19). If the patient has difficulty accessing due to the internet connection, the researcher provides services via telephone (audio only). The same model was used in research conducted by Imlach et al. (16), which used telephone and video to provide services for consultation. In this review, four articles use video-only-based telehealth (21,24,25).

In addition to the models described before, there are two other telehealth models identified from the review, namely Virtual Urgent

Care (17). The last telehealth model is the web-based telehealth such as Health-RESPECT developed and validated (22).

DISCUSSION

This systematic review shows that telehealth can improve the quality of health services during the COVID-19 pandemic, as Latifi et al. (26), in their book suggest that the greatest benefit of telemedicine and telehealth in this current crisis is their ability to continue providing health services during the physical distancing period. According to this review, the most widely used study method is the Quality Improvement Project since Quality Improvement is a form of experiential learning that regards improvement to be part of the work process and always involves deliberate actions expected to improve care, guided by data reflecting the effects (27). It is worth noting that the Quality Improvement project is used by healthcare systems to improve their processes or outcomes for a specific population once a problem is identified (28).

The largest number of respondents included in the studies reviewed were 1 048 respondents with most of them being adults and females. This is in line with previous research where the majority of telehealth users are adults (29).

From the included studies, the video-based (real-time/synchronous) telehealth model is the most often used model in improving the quality of health services. This synchronous telehealth model is effective in improving health services in various fields of inpatient and outpatient. This is supported by another systematic review (30), which proves that synchronous telehealth can improve care and has a positive effect on pediatric acute care and allergy care (31), in their book also suggest that synchronous (26).

Various standardized instruments have been used in the included studies reviewed, be it from the guidelines for quality improvement, assessment of satisfaction levels of patients, and procedures for conducting interviews in a qualitative study. Standardized instruments are proven to provide a communicative approach, information dissemination, training processes, and self-management in the use of telehealth (32).

CONCLUSION

This Systematic Review provides an overview of the telehealth model implemented in improving the quality of health services during the COVID-19 pandemic. The results of this review are in line with the general principles of telehealth to provide health services remotely, especially during this pandemic, which is a necessity for individuals, health care providers, and the health system to change the way health services are received and provided. The real-time service model through video is the most widely used in improving health services during the COVID-19 pandemic. Therefore, research on this telehealth model needs to be developed.

A specific instrument in measuring the improvement of health services to be used as a reference in future research is needed. In addition, because most telehealth users are adults, experienced health workers are needed to provide services to adults, one of which is by attending telehealth-based health service training.

REFERENCES

1. Bokolo A Jnr. Implications of telehealth and digital care solutions during COVID-19 pandemic: A qualitative literature review. *Informatics Health Soc Care*. 2021;46(1):68-83.
2. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. 2021.
3. CSIS. COVID-19 Mobility Dashboard [Internet]. Center for Strategic and International Studies. 2021 [cited 2021 Dec 30]. Available from: <https://covid19.csis.or.id/>
4. Calton B, Abedini N, Fratkin M. Telemedicine in the time of coronavirus. *J Pain Symptom Manag*. 2020;60(1); e12-e14.
5. Rao SS, Loeb AE, Amin RM, Golladay GJ, Levin AS, Thakkar SC. Arthroplasty today establishing telemedicine in an academic total joint arthroplasty practice: Needs and opportunities highlighted by the COVID-19 Pandemic. *Arthroplast Today*. 2020;6(3):617-622.
6. Smith AC, Thomas E, Snoswell CL. Telehealth for global emergencies: Implications for coronavirus disease. 2020;2019:2020.
7. Amir H. Review article strategies in preventing the transmission of COVID-19 a quarantine, isolation,

- lockdown, tracing, testing, and treatment (3t): Literature Review. *Asia-Pacific J Helath Manag.* 2022;17(2):1-6.
8. Bhatia R. Telehealth and COVID-19: Using technology to accelerate the curve on access and quality healthcare for citizens in India. *Technol Soc.* 2021;64:101465.
 9. Schwamm LH. Telehealth: Seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care. *Health Affa.* 2014;2(2):200-206.
 10. Cheng P, Xia G, Pang P. COVID-19 epidemic peer support and crisis intervention via social media. *Community Ment Heal J.* 2020;56(5):786-792.
 11. Turolla A, Rossetini G, Viceconti A, Palese A, Geri T. Musculoskeletal physical therapy during the COVID-19. Pandemic: Is telerehabilitation the answer? *Phys Ther.* 2020; 100(8):1260-1264.
 12. Monaghesh E, Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: A systematic review based on current evidence. *Monaghesh Hajizadeh BMC Public Heal.* 2020;4:1-9.
 13. Caetano R, Silva AB, Guedes ACCM, Nepomuceno de Paiva CC, da Rocha Ribeiro G, Lacerda Santos D. Challenges and opportunities for telehealth during the COVID-19 pandemic: Ideas on spaces and initiatives in the Brazilian context. *Cad Saude Publica.* 2020;36(5):e00088920.
 14. Andrews E, Bergofer K, Long J, Prescott A, Caboral-Stevens M. Satisfaction with the use of telehealth during COVID-19: An integrative review. *Int J Nurs Stud Adv.* 2020;2:100008.
 15. Tan AJ, Yamarik R, Brody AA, Chung FR, Grudzen C. EMPallA Telephonic Working Group. Development and protocol for a nurse-led telephonic palliative care program. *Nurs Outlook.* 2021;69(4):626-631.
 16. Imlach F, McKinlay E, Middleton L. Telehealth consultations in general practice during a pandemic lockdown: Survey and interviews on patient experiences and preferences. *BMC Fam Pr.* 2020;21(1):1-15.
 17. Chunara R, Zhao Y, Chen J. Telemedicine and healthcare disparities: a cohort study in a large healthcare system in New York City during COVID-19. *J Am Med Inf Assoc.* 2021;28(1):33-41.
 18. Smith SW, Tiu J, Caspers CG. Virtual urgent care quality and safety in the time of coronavirus. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2020;47(2):86-98.
 19. Datta P, Barrett W, Bentzinger M. Ambulatory care for epilepsy via telemedicine during the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020;116(107740).
 20. Samara J, Liu WM, Kroon W, Harvie B, Hingeley R, Johnston N. Telehealth palliative care needs rounds during a pandemic. *J Nurse Prac.* 2021;17(3):335-338.
 21. Hron JD, Parsons CR, Williams LA, Harper MB, Bourgeois FC. Rapid Implementation of an Inpatient Telehealth Program during the COVID-19 Pandemic. *Appl Clin Inf.* 2020;11(3):452-459.
 22. Choi JY, Il KK, Kim H, Jung Y-II, Oh I-H, Chun S, et al. Validation of an integrated service model, Health-RESPECT, for older patients in long-term care institution using information and communication technologies: Protocol of a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(10):e038598.
 23. Mojdehbakhsh RP, Rose S, Peterson M, Rice L, Spencer R. A quality improvement pathway to rapidly increase telemedicine services in a gynecologic oncology clinic during the COVID-19 pandemic with patient satisfaction scores and environmental impact. *Gynecol Oncol Reports.* 2020;36(100708).
 24. Paterson C, Bacon R, Dwyer R, Marrison KS, Toohey K, O'Dea A, et al. The role of telehealth during the COVID-19 pandemic across the interdisciplinary cancer team: Implications for practice. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(6):151090.
 25. Ohligs M, Stocklassa S, Rossaint R, Czaplík M, Follmann A. Employment of telemedicine in nursing homes: Clinical requirement analysis, system development, and first test results. *Clin Interv Aging.* 2020;15:1427-1437.
 26. Latifi R, Doarn CR, Merrell RC. Telemedicine, Telehealth and Telepresence. Cham: Springer; 2020.
 27. Lynn J, Baily MA, Bottrell M. The ethics of using quality improvement methods in health care. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):666-673.
 28. Melynk BM, Fineout-Overholt E. Evidence-Based Practice in Nursing & Healthcare : A Guide to Best. Wolters Kluwer; 2019.
 29. Martich D. Telehealth Nursing: Tools and Strategies for Optimal Patient Care. 2017.
 30. Nadar M, Jouvét P, Tucci M, Toledano B, Sicotte C. Impact of Synchronous Telemedicine Models on Clinical Outcomes in Pediatric Acute Care Settings: A Systematic Review. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(12):e662-e671.
 31. Thomas I, Siew LQC, Rutkowski K. Synchronous telemedicine in allergy: Lessons learned and transformation of care during the COVID-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pr.* 2021;9(1):170-176.
 32. Spasić I, Button K, Divoli A, Gupta S, Pataky T, Pizzocaro D, et al. TRAK App Suite: A web-based intervention for delivering standard care for the rehabilitation of knee conditions. *JMIR Res Protoc.* 2015;4(4):e122.

Carcinosarcoma: tumor mülleriano mixto maligno de cuello uterino. Reporte de caso

Carcinosarcoma: Malignant mixed müllerian tumor of the cervix. Case report

Viviana García^{1a}, Franco J. Calderaro Di Ruggiero^{2b}, Mikhael Chidiak Tawil^{3c}, Johatson Freytez^{4a}, Carlos Quintero^{5d}

RESUMEN

Los carcinosarcomas son neoplasias malignas con un componente epitelial y otro mesenquimal, denominados tumor mülleriano mixto maligno. Principalmente aparecen en el cuerpo uterino siendo extremadamente raros en el cuello uterino, representando el 0,005 % de todos los cánceres del cérvix. Este tumor se presenta principalmente en mujeres posmenopáusicas, siendo las manifestaciones clínicas: sangrado uterino anormal o posmenopáusico, asociado a una tumoración a nivel del cérvix. El diagnóstico se realiza mediante biopsia. Los estudios de imagen permiten determinar la extensión de la enfermedad y planificar la intervención quirúrgica. Actualmente el manejo y tratamiento de estos tumores, se ha realizado con

base en los conocimientos de los carcinosarcomas del cuerpo uterino y los sarcomas de cérvix. Sin embargo, su comportamiento biológico y resultados oncológicos son diferentes. El tratamiento preferido en estadios tempranos es la histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral. La linfadenectomía es controversial. Para los estadios localmente avanzados se prefiere quimioradioconurrencia y en los casos metastásicos la quimioterapia. El pronóstico se desconoce con exactitud, describiéndose un tiempo medio de 18 meses de supervivencia. Se presenta el caso de una paciente de 56 años, nuligesta, que consultó por sangrado uterino anormal y a la exploración física se observó una tumoración en el cérvix. El reporte anatomopatológico concluyó carcinosarcoma: tumor mixto mülleriano maligno de cuello uterino.

Palabras clave: Carcinosarcoma, cuello uterino, tumor mixto mülleriano.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.22>

ORCID: 0000-0003-4418-8327¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0001-5322-3468³

ORCID: 0000-0002-6643-3146⁴

ORCID: 0000-0002-8290-4534⁵

Posgrado de Ginecología Oncológica (UCV), del Servicio de Ginecología Oncológica (GO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS). Caracas, Venezuela.

^aGinecólogo Obstetra - Ginecólogo Oncólogo. Adjunto del Servicio de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

Recibido: 21 de septiembre 2022

Aceptado: 3 de octubre 2022

^bDoctor en Ciencias de la Salud, Cirujano General - Oncólogo, Ginecólogo Oncólogo, Jefe del Servicio y Director de los Posgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41, Academia Nacional de Medicina.

^cGinecólogo Obstetra - Residente del Posgrado de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

^dCirujano General - Cirujano Oncólogo. Adjunto del Servicio de Ginecología Oncológica, SOH - IVSS, Caracas, Venezuela.

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

E-mail: francocalderarod@hotmail.com

SUMMARY

Carcinosarcomas are malignant neoplasms with an epithelial and a mesenchymal component, also known as malignant mixed müllerian tumors. They mainly appear in the uterine body, being extremely rare in the cervix, representing 0.005 % of all cervical cancers. This tumor occurs mainly in postmenopausal women, with the clinical manifestations being abnormal or postmenopausal uterine bleeding, associated with a tumor at the level of the cervix. The diagnosis is made by biopsy. Imaging studies allow for determining the extent of the disease and planning the surgical intervention. Currently, the management and treatment of these tumors have been carried out based on the knowledge of carcinosarcomas of the uterine body and sarcomas of the cervix. However, their biological behavior and oncological results are different. The preferred treatment in the early stages is total abdominal hysterectomy plus bilateral salpingo-oophorectomy. Lymphadenectomy is controversial. For locally advanced stages, chemoradiocurrence is preferred and in metastatic cases, chemotherapy is preferred. The prognosis is unknown exactly, describing a mean survival time of 18 months. We present the case of a 56-year-old patient, nulliparous, who consulted for abnormal uterine bleeding and physical examination revealed a tumor on the cervix. The pathology report concluded carcinosarcoma: mixed malignant müllerian tumor of the cervix.

Keywords: *Carcinosarcoma, cervix, mixed müllerian tumor.*

INTRODUCCIÓN

Los carcinosarcomas uterinos son neoplasias malignas heterogéneas con un componente epitelial y otro mesenquimal. Son también denominados actualmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como tumor mülleriano mixto maligno (1). Principalmente aparecen en el cuerpo uterino, siendo los carcinosarcomas de cuello uterino extremadamente raros representando 0,005 % de todos los cánceres de cérvix (2).

A diferencia de los carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas de cuello uterino que se presentan en mujeres en edad reproductiva, los carcinosarcomas cervicales aparecen en

mujeres menopáusicas principalmente (3). Las manifestaciones clínicas se asocian a sangrado uterino anormal o sangrado posmenopáusico, pero la mayoría de los síntomas suelen ser inespecíficos (4).

Actualmente el manejo y tratamiento de estos tumores se ha realizado con base en los conocimientos de los carcinosarcomas del cuerpo uterino y a los sarcomas de cérvix. Sin embargo, su comportamiento biológico y resultados oncológicos son diferentes, por lo que no deberían tratarse de manera similar (3,5).

Por tratarse de una neoplasia maligna infrecuente y agresiva, es de importancia el conocimiento de la misma para el adecuado diagnóstico y tratamiento oportuno de las pacientes, logrando de esta manera los mejores resultados oncológicos asociados a menor morbilidad y mortalidad (4).

CASO CLÍNICO

Paciente nuligesta de 56 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, quien inicia enfermedad actual de un año de evolución, caracterizada por presentar sangrado uterino anormal, por lo que acude a especialista en centro no oncológico, quien la evalúa observando tumor en cuello uterino, por lo que toma biopsia que reporta tumor maligno de células fusiformes, y en vista del resultado es referida a oncólogo médico, quien indica tratamiento con quimioterapia a base de ifosfamida y epirrubicina por 6 ciclos, y posterior a la culminación de dicho esquema, es referida a nuestro centro oncológico.

Al examen físico ginecológico: se observa tumoración que ocupa el cuello uterino, de superficie lisa, friable, de 8 cm. Al tacto vaginal y rectal bimanual, se palpa tumoración que ocupa cuello uterino que involucra el labio posterior, de 8 cm, consistencia dura, fondo de saco posterior libre, parametrios laxos, esfínter anal tónico. En vista de estos hallazgos, se indicó realizar resonancia magnética nuclear (RMN), de abdomen y pelvis.

En Reunión de Servicio de Ginecología Oncológica (RSGO), se decide realizar laparotomía ginecológica, encontrando: ausencia

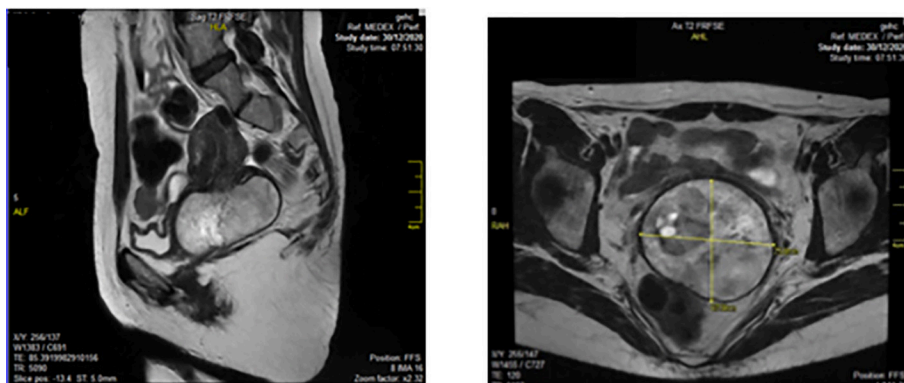


Figura 1. Resonancia magnética nuclear de abdomen y pelvis (secuencias T2). **A:** corte sagital, se observa tumor localizado en cuello uterino heterogéneo. **B:** corte axial, se observa a nivel de los acetábulos, tumor heterogéneo con áreas hipotensas sugestivas de necrosis y otras áreas hipertensas. El tumor mide 7,5 x 6,7 cm.

de ascitis; no se palpan adenopatías pélvicas; cuello uterino aumentado de tamaño, con lesión friable de 10 cm (en la evaluación vaginal bajo anestesia). Ante estos hallazgos, se procedió a realizar histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral.

El estudio anatomopatológico reportó: útero con lesión tumoral que se origina y protruye a través del cuello uterino, superficie tumoral con áreas de hemorragia y zonas de color oscuro erosionadas, el tumor mide 10 x 10 x 9 cm.

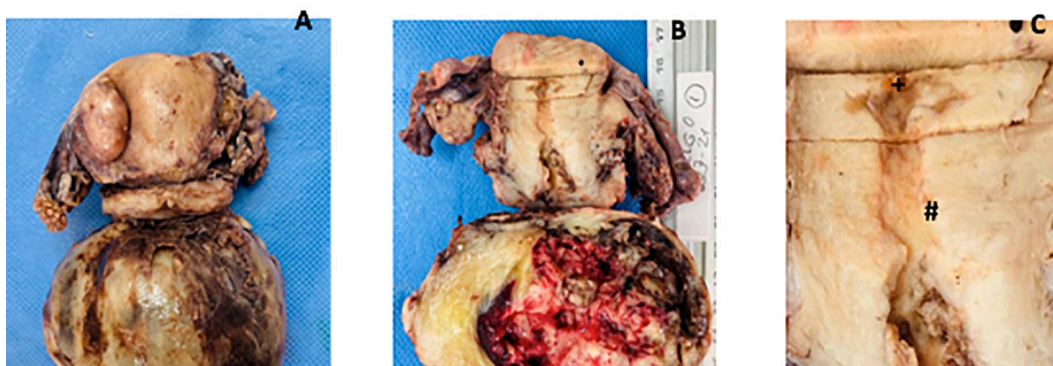


Figura 2. **A:** útero con lesión tumoral localizada en cuello uterino de superficie lisa, exocérvix, opaco con áreas erosionadas. **B:** útero seccionado donde no se observan lesiones en la cavidad endometrial, tumor en cuello uterino seccionado con áreas de hemorragia. **C:** aumento de la cavidad endometrial (+) y canal endocervical (#) sin lesiones evidentes.

La descripción microscópica reportó tumor localizado en cuello uterino, con crecimiento polipoide, el mismo infiltra la pared cervical en su totalidad; índice mitótico: 14 en 10 campos de 400x, infiltración perineural no evidente, invasión

linfovascular presente, necrosis presente en 50 % de la superficie tumoral; el patrón histológico es bifásico con componente sarcomatoso (85 %), conformado por áreas de células fusiformes con marcada celularidad, focos de cartílago

CARCINOSARCOMA: TUMOR MÜLLERIANO MIXTO MALIGNO

maligno alternadas con componente epitelial glandular de patrón endometriode, de moderado a poco diferenciado (15 %). Conclusión:

carcinosarcoma: tumor mixto mülleriano maligno de probable origen en cuello uterino.

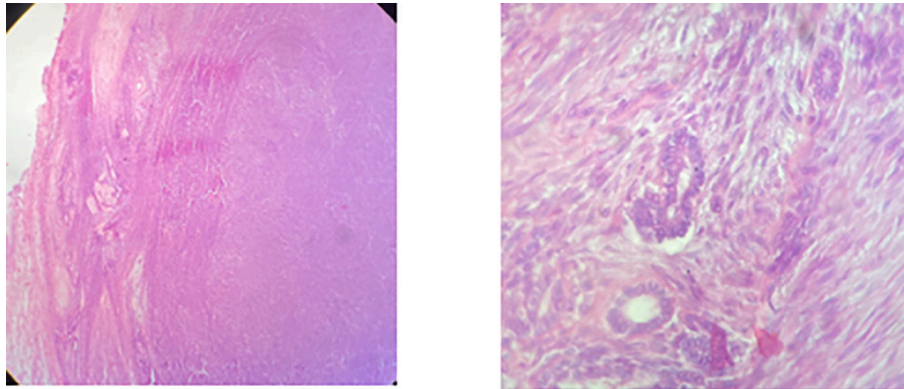


Figura 3. Microfotografías donde se observan células fusiformes con marcada celularidad, focos de cartílago maligno alternadas con componente epitelial glandular de patrón endometriode.

Adicionalmente se realizaron estudios de inmunohistoquímica, debido a las características

histológicas del tumor, confirmando el diagnóstico anatomopatológico mediante el siguiente panel:

PANEL DE ANTICUERPOS

RESULTADOS

1. VIMENTINA	1. Positivo para células tumorales fusiformes, negativo en componente epitelial.
2. AML	2. Positivo para células tumorales fusiformes, negativo en componente epitelial.
3. Ki67	3. Positivo nuclear 40 % de células tumorales.
4. p16	4. Positivo en células tumorales, difusas e intensas.
5. CK7	5. Positivo.
6. RE	6. Negativo.
7. CEA	7. Negativo.
8. p53	8. Negativo.
9. CD 10	9. Negativo.

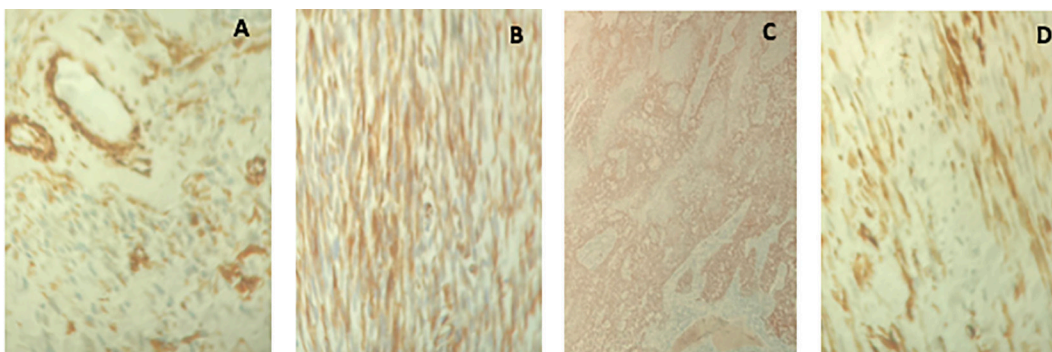


Figura 4. Inmunohistoquímica: **A:** CK7. **B:** actina del músculo liso (AML). **C:** p16. **D:** vimentina.

En el posoperatorio, la paciente tiene una evolución clínica satisfactoria, y en RSGO tomando en cuenta los hallazgos histopatológicos, agresividad del tumor y la ausencia de pautas de tratamiento, se le indica iniciar terapia adyuvante con quimiorradioconurrencia, debido a la infiltración tumoral a la pared cervical y los parametrios, y recibe radioterapia externa 5500 cGy, distribuidos en 4500 cGy a pelvis por 4 campos AP, PA y laterales opuestos + boost de 1000 cGy a parametrios, concurrente con quimioterapia a base de cisplatino (40 mg por M²SC) semanal por 6 ciclos.

En la última evaluación clínica realizada a la paciente por los Servicios de Ginecología Oncológica y Oncología Médica, se encuentra sin evidencia clínica, ni imagenológica de enfermedad, otorgándole un período libre de 15 meses.

DISCUSIÓN

El carcinosarcoma cervical es una neoplasia maligna agresiva anteriormente considerada como sarcoma, al cual se le denomina también desde el 2014 según la OMS, como tumor mülleriano mixto maligno (TMMM), ya que tiene un componente histológico epitelial y otro mesenquimal (1). Al comparar la histología de nuestra paciente, esta reporta un patrón histológico bifásico, con componente sarcomatoso alternado con componente epitelial maligno acorde a lo reportado por la OMS.

Esta patología se presenta excepcionalmente en el cuello uterino, siendo la morbilidad reportada menor del 0,005 % de todos los cánceres de cérvix (2). En Europa se describe una incidencia de 0,2 casos por cada 100 000 mujeres (6). En nuestra institución es el primer caso de carcinosarcoma de cuello uterino que se documenta. Aunque pueden presentarse a cualquier edad, generalmente se diagnostican en mujeres post menopáusicas, siendo la edad promedio 65 años (4,7-9).

Los factores de riesgo relacionados para el desarrollo de la enfermedad incluyen: antecedentes de radioterapia pélvica y quimioterapia, también se describe el uso de estrógenos exógenos, la edad avanzada, promiscuidad, así como la infección

por el virus del papiloma humano (VPH) y otras infecciones de transmisión sexual (3,4,10,11).

Aunque se desconoce con exactitud la patogénesis de esta entidad poco frecuente, estudios moleculares e inmunológicos sugieren que los carcinosarcomas podrían estar relacionados con carcinomas metaplásicos, es decir, que se originan de componentes carcinomatosos que se diferencian a un componente sarcomatoso (3,12-14). Otras teorías descritas son: la teoría de colisión, donde los tumores se originan de poblaciones celulares neoplásicas diferentes pero sincrónicas (3,15,16); la teoría de combinación, que postula que ambos componentes neoplásicos se originan de una célula madre común; la teoría de la composición, donde factores paracrinos originados por estructuras carcinomatosas inducen a la proliferación de componentes mesenquimales (3,17).

Las manifestaciones clínicas de los carcinosarcomas cervicales principalmente incluyen: sangrado uterino anormal o postmenopáusico y flujo vaginal acuoso, pero también pueden presentarse síntomas inespecíficos como dolor pélvico, aumento del perímetro abdominal, síntomas urinarios o gastrointestinales asociados a compresión del tumor, y en etapas avanzadas pérdida de peso (4,18). Al examen físico se observa una tumoración que ocupa el cuello uterino, la cual puede ser polipoide, papilar o exofítica (3,4). Nuestra paciente consultó por sangrado uterino anormal anemizante, acorde a lo descrito en la literatura y al examen físico se encontró una tumoración que ocupaba el cuello uterino.

El diagnóstico se realiza mediante los síntomas referidos por la paciente y los hallazgos obtenidos a la exploración física. Sin embargo, el Gold Standard es la biopsia cervical y el reporte de anatomía patológica, donde se demuestre la presencia del componente bifásico (carcinomatoso y sarcomatoso) (3,19,20). En algunos casos es difícil determinar el origen sarcomatoso por lo que se requiere de inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico (3). Los estudios de imagen como ecografía muestran una tumoración a nivel del cuello uterino (3,21); la tomografía computarizada (TC) y principalmente la resonancia magnética nuclear (RMN), ayudan a establecer la ubicación de la tumoración,

determinar la extensión de la enfermedad y permiten la planificación de la intervención quirúrgica (3,22). En nuestro caso preferimos solicitar RMN, debido a las ventajas sobre la TC para evaluar tejidos blandos. La tomografía por emisión de positrones (PET-CT) es útil para diagnosticar enfermedad extrauterina (23,24). El hemograma, química sanguínea y marcadores tumorales, no suelen aportar información útil (21).

Para la estadificación de los carcinosarcomas cervicales se utiliza la propuesta para cáncer de cuello uterino de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (25-27). En cuanto al tratamiento de esta entidad clínica no existen pautas establecidas, debido a la baja frecuencia y rareza de la misma. Por tratarse de un tumor mülleriano mixto maligno, en los estadios tempranos se prefiere el tratamiento quirúrgico mediante histerectomía total abdominal y salpingooforectomía bilateral. La histerectomía radical podría considerarse para el tratamiento quirúrgico; sin embargo, sus beneficios en el comportamiento oncológico son inciertos (3,24). La linfadenectomía pélvica es controversial, ya que se asocia con mayor morbilidad posoperatoria, pero estaría justificada debido al componente epitelial del carcinosarcoma; en nuestro caso, se consideró realizar la histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral sin linfadenectomía, para disminuir la morbilidad asociada a procedimientos radicales, ya que la paciente por las características histológicas recibiría tratamiento adyuvante.

Al tratamiento quirúrgico puede asociarse la radioterapia con o sin quimioterapia; sin embargo, el papel de estas es incierto, aunque pareciera mejorar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (3,9). En los casos diagnosticados en estadios localmente avanzados, se recomienda la radioterapia a dosis de hasta 6500 cGy, y algunos autores describen la cirugía citoreductora (3,9). Para los casos metastásicos, la quimioterapia es preferida como opción terapéutica, utilizando esquemas a base de cisplatino, doxorubicina, ifosfamida y ciclofosfamida (9,22).

El pronóstico de esta patología se desconoce con exactitud, describiéndose en algunos casos un tiempo medio de 18 meses de supervivencia (28). Otros estudios describen una supervivencia

libre de enfermedad y supervivencia global de 49 % y 60 %, respectivamente, siendo los carcinosarcomas de cuello uterino los de peor pronóstico en comparación con otros sarcomas (9).

CONCLUSIÓN

Los carcinosarcomas cervicales, actualmente denominados tumores müllerianos mixtos malignos, son tumores agresivos cuya principal manifestación clínica es el sangrado uterino anormal o sangrado posmenopaúsico. El diagnóstico se realiza por biopsia y estudio anatomopatológico de la lesión en cuello uterino, en la que se observa tanto el componente epitelial como el sarcomatoso. Los estudios de imagen permiten determinar la localización de la lesión, así como establecer la extensión de la misma.

El tratamiento principalmente es quirúrgico prefiriéndose la histerectomía total abdominal más salpingooforectomía bilateral y la realización de la linfadenectomía pélvica está justificada por el componente epitelial; sin embargo, sigue siendo controversial. La radioterapia y quimioterapia se prefiere en estadios localmente avanzados y metastásicos.

Debido a lo infrecuente de esta patología, la mayoría de las pautas de tratamiento se han extrapolado de los carcinosarcomas de cuerpo uterino. Por esta razón es importante para el clínico el conocimiento amplio de los carcinosarcomas cervicales, para que se puedan establecer pautas de tratamiento que permitan estandarizar la atención de las pacientes, en busca de obtener mejores resultados oncológicos, y así el pronóstico de las pacientes.

REFERENCIAS

1. Yemelyanova A, Kong CS, Srinivasan R. Carcinosarcoma of uterine cervix. En: Female Genital Tumours. 5th edition. WHO Classification of tumours. Editorial Board; 2020.p.382.
2. Wright JD, Rosenblum K, Huettner PC, Rader JS, Powell MA, Gibb RK, et al. Cervical sarcomas: An analysis of incidence and outcome. Gynecol Oncol. 2005;99:348-351.

3. Shu X, Zhou Y, Wei G, Chen X, Qiu M. Cervical Carcinosarcoma: Current Understanding on Pathogenesis, Diagnosis, Management and Future Perspective. *Clin Med Insights: Oncol.* 2021;15:1-8.
4. Garzón-Olivares CD, Cortés-Díaz DO, Ángel-Müller E, Riaño-Castellanos GE, Mora-Soto N, Acosta-Forero BJ. Carcinosarcoma del cuello uterino: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018;69(3):208-217.
5. Young N, Damien M, Schwartz PE, Carter D, Mittal KR. Carcinosarcoma of the uterine cervix initially interpreted as high grade sarcoma. *Hum Pathol.* 1988;19:605-608.
6. Barker HE, Scott CL. Genomics of gynaecological carcinosarcomas and future treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2020;61:110-120.
7. Albert A, Lee A, Allbright R, Vijayakumar S. Primary sarcoma of the cervix: An analysis of patient and tumor characteristics, treatment patterns, and outcomes. *J Gynecol Oncol.* 2020;31:e25.
8. Ribeiro-Silva A, Novello-Vilar A, Cunha-Mercante AM, De Angelo Andrade LA. Malignant mixed Müllerian tumor of the uterine cervix with neuroendocrine differentiation. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:223-227.
9. Kimyon Comert G, Turkmen O, Karalok A, Basaran D, Bulbul D, Turan T. Therapy modalities, prognostic factors, and outcome of the primary cervical carcinosarcoma: A meta-analysis of extremely rare tumor of cervix. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:1957-1969.
10. Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Carcinosarcoma of the uterine cervix: A report of eight cases with immunohistochemical analysis and evaluation of human papillomavirus status. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:338-347.
11. Luo Y, Yao Q, Ren C, Ding X, Hu A, Liu C. HPV infection status in cervical metaplastic carcinomas. *J Clin Pathol.* 2015;68:170-172.
12. Kernochan LE, García RL. Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7:550-556; quiz 557.
13. George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed müllerian tumors: An immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol.* 1991;22:215-223.
14. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: Carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002;55:321-325.
15. Krishnan E, Coleman RE. Malignant mixed müllerian tumours of gynaecological origin: chemosensitive but aggressive tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10:246-249.
16. Silverberg SG. Mixed müllerian tumors. *Curr Top Pathol.* 1992;85:35-45.
17. Kounelis S, Jones MW, Papadaki H, Bakker A, Swalsky P, Finkelstein SD. Carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumors) of the female genital tract: Comparative molecular analysis of epithelial and mesenchymal components. *Hum Pathol.* 1998;29:82-87.
18. Piura B, Meirovitz M, Shaco-Levy R. Carcinosarcoma of the uterine cervix initially interpreted as myoma nascent. *J Obstet Gynaecol.* 2007;27:539-540.
19. Sharma NK, Sorosky JI, Bender D, Fletcher MS, Sood AK. Malignant mixed Müllerian tumor (MMMT) of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2005;97:442-445.
20. Clement PB, Zubovits JT, Young RH, Scully RE. Malignant müllerian mixed tumors of the uterine cervix: A report of nine cases of a neoplasm with morphology often different from its counterpart in the corpus. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:211-222.
21. Lin Y, Chen H, Ye Z, Ding L, Cao Q, Xue L. Synchronous carcinosarcoma of the uterine cervix with adenoid basal carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia III: A case report and literature review. *Pathol Res Pract.* 2017;213:570-573.
22. Maheshwari A, Gupta S, Shet T, Wuntkal R, Tongaonkar HB. Diagnostic dilemma in a case of malignant mixed müllerian tumor of the cervix. *World J Surg Oncol.* 2006;4:36.
23. Wu YC, Yang CF, Hsu CN, Hsieh TC. Intramural metastases of rectum from carcinosarcoma (malignant müllerian mixed tumor) of uterine cervix. *Clin Nucl Med.* 2013;38:137-139.
24. Ribeiro B, Silva R, Dias R, Patrício V. Carcinosarcoma of the uterine cervix: A rare pathological finding originating from mesonephric remnants. *BMJ Case Rep.* 2019;12:e227050.
25. Gastrell FH, Brasch HD, Johnson CA, Bethwaite PB, McConnell DT. Malignant mixed müllerian tumour of the cervix treated with concurrent chemoradiation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:352-354.
26. Bagué S, Rodríguez IM, Prat J. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: A clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:601-607.
27. Meguro S, Yasuda M, Shimizu M, Kurosaki A, Fujiwara K. Mesonephric adenocarcinoma with a sarcomatous component, a notable subtype of cervical carcinosarcoma: A case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2013;8:74.
28. Iida T, Yasuda M, Kajiwara H, Minematsu T, Osamura RY, Itoh J, et al. Case of uterine cervical carcinosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005;31:404-408.

Fístula de líquido cefalorraquídeo post hisopado nasal para diagnóstico de COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Cerebrospinal fluid fistula post nasal swab for diagnosis of COVID-19.
Case report and literature review

Aderito De Sousa F¹, María José Zamora S², Liwven E Quintana P³, Gabriela N. Salazar D⁴

RESUMEN

Introducción: Las pruebas de hisopado nasal se han utilizado ampliamente para diagnosticar y prevenir la propagación de la infección por coronavirus pandémico (COVID-19) y su uso ha aumentado considerablemente porque, en la práctica, ha sido una prueba segura y bien tolerada. Sin embargo, hay algunos informes sobre algunas de sus complicaciones. Este estudio tuvo como objetivo reportar un caso autóctono de fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) posterior a la prueba nasal de COVID-19, revisar los eventos adversos que predisponen a esta complicación, su manejo terapéutico y recomendar referencias para minimizar sus riesgos. **Reporte de caso:** Un hombre de 35 años presentó una rinorrea acuosa continua de

fosa nasal derecha 5 días después de un hisopado nasal para determinar COVID-19. Se estableció la sospecha diagnóstica de fístula de LCR a las 6 semanas del inicio de la rinorrea, diagnosticada inicialmente como una rinitis alérgica. Los hallazgos rinoendoscópicos y radiológicos no fueron concluyentes para precisar un defecto fistuloso en la base del cráneo, pero revelaron un techo Etmoidal frágil. Las pruebas de laboratorio (β -2 Transferrina) confirmaron la presencia de LCR en el fluido nasal. Esta última prueba se alineó con el diagnóstico de fístula de LCR posiblemente a través de una lámina cribosa derecha frágil. Después del tratamiento médico la rinorrea de LCR disminuyó progresivamente y desapareció. Durante un período de seguimiento de 12 semanas, no se observó rinorrea recurrente. **Conclusiones:** Una fístula de LCR puede ser una complicación accidental grave después de realizar una prueba de hisopado nasal para COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.4.23>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-7655>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1883-0769>²

¹Otorrinolaringólogo Doctor en Ciencias Médicas, Universidad Central de Venezuela. Jefe de la Unidad de Otorrinolaringoendoscopia, Instituto Médico La Floresta. Director del Curso de Perfeccionamiento Profesional en Cirugía Endoscópica de nariz, senos paranasales y base del cráneo. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

E-mail: aderitodesousa@gmail.com

Recibido: 23 de agosto 2022

Aceptado: 3 de diciembre 2022

Palabras clave: COVID-19, test hisopado nasal, rinorrea, fístula de líquido cefalorraquídeo.

²Otorrinolaringólogo. Unidad de Cirugía Endoscópica de Nariz, Senos Paranasales y Base de Cráneo, Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.

E-mail: mari-nike-z@hotmail.com

³Neurocirujano. Instituto Médico La Floresta; Coordinador Postgrado de Neurocirugía del Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo". Caracas - Venezuela.

⁴Residente I del Posgrado de Neurocirugía del Hospital Militar Universitario "Dr. Carlos Arvelo". Caracas - Venezuela.

Autor de correspondencia: Aderito De Sousa.

E-mail: aderitodesousa@gmail.com

SUMMARY

Introduction: *Nasal swab tests have been widely used to diagnose and prevent the spread of pandemic coronavirus infection (COVID-19) and their use has increased considerably because in practice it has been a safe and well-tolerated test. However, there are some reports about some of its complications. Nasal swab tests have been widely used to diagnose and prevent the spread of pandemic coronavirus infection (COVID-19) and their use has increased considerably because in practice it has been a safe and well-tolerated test. However, there are some reports about some of its complications. This study aimed to describe an autochthonous case of cerebrospinal fluid (CSF) leak after nasal testing for COVID-19 and review the adverse events that predispose to this complication, its therapeutic management, and recommend references to minimize its risks. Case report: A 35-year-old man had continuous watery right rhinorrhea on the 5th day after a nasal swab to determine COVID-19. Diagnostic suspicion of CSF leak was established 6 weeks after the onset of rhinorrhea, initially diagnosed as allergic rhinitis. Rhinoendoscopic and radiological findings were inconclusive for a skull base fistulous defect but revealed a fragile Ethmoidal roof. Lab tests (β -2 Transferrin) confirmed CSF in the nasal fluid. This last test was aligned with the diagnosis of a CSF leak possibly through a Cribriform plate fragile. After medical treatment CSF rhinorrhea progressively decreased and disappeared. During a 12-weeks follow-up period, no recurrent rhinorrhea was observed. Conclusion: A CSF leak can be a serious accidental complication after performing nasal swab testing for COVID-19.*

Keywords: *COVID-19, nasal swab testing, rhinorrhea, cerebrospinal fluid leak.*

INTRODUCCIÓN

La rinorrea del líquido cefalorraquídeo (LCR) es una afección potencialmente mortal y es una rara manifestación de gravedad. La mayoría de los casos se han relacionado con traumatismos craneofaciales y complicaciones de la cirugía de nariz, senos paranasales y base del cráneo. Sin embargo, excepcionalmente se ha informado de una rinorrea por una fístula de LCR después de una prueba de hisopado para COVID-19.

Desde la aparición del brote epidémico de infección por coronavirus a partir del 2019

(COVID-19), mundialmente se han confirmado más de 171 millones de casos confirmados y causó más de 3,7 millones de muertes (1). Las infecciones aumentaron exponencialmente durante el año siguiente y hasta el 11 de febrero de 2022, se reportaron más de 600 millones de casos, con casi 6 millones de muertes, una tasa de propagación transfronteriza sin precedentes (2). En Venezuela según cifras del Boletín Nacional COVID-19 del Ministerio del Poder Popular para la Salud, se han identificado hasta la fecha 541 600 pacientes con infección severa con una mortalidad de 5 790 casos.

La proporción de infecciones asintomáticas por COVID-19 ha sido controversial y los estudios sugieren un rango de 2 a 100 % según la población estudiada y el entorno epidemiológico (4,6-8). El síndrome respiratorio agudo por COVID-19 inicialmente puede provocar anosmia y ageusia, y otras manifestaciones atípicas como dolores musculares y articulares, diarrea y arritmias entre otras. El proceso infeccioso puede evolucionar con neumonía con fibrosis e insuficiencia pulmonar, sepsis, coagulopatías, síndrome de Guillain-Barré, rabdomiólisis, complicaciones neurológicas graves e insuficiencia multiorgánica con lesiones cardíacas, renales y hepáticas severas (3-5). Si bien la prevalencia de síntomas neurológicos sigue sin determinarse, las estimaciones indican que entre el 30 % y el 50 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen problemas neurológicos, algunos de ellos posiblemente pueden estar relacionados con la recolección de muestras de secreción por hisopado nasal diagnóstico (4).

Los métodos de pesquiasaje epidemiológico comunitario para COVID-19 son esenciales para contener y tratar la pandemia. Las más utilizados son las pruebas de hisopado nasal (pruebas rápidas de antígeno y PCR) (6-8). Los centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en USA (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han recomendado algunos métodos principales para la recolección de muestras en la detección comunitaria, entre los que se encuentran los hisopados nasal anterior, del cornete medio y de la nasofaringe (2,5,8-11). Otros métodos utilizados para la detección de COVID-19 incluyen la recolección de muestras de saliva, esputo y sangre (9-12).

Desde el comienzo de la pandemia hasta comienzos de febrero de 2020, se realizaron más de 380 millones de pruebas en Estados Unidos, con un millón de pruebas promedio por día para ese año (10). Sin embargo, la seguridad de las pruebas de hisopado nasal generalmente se ha ignorado y las complicaciones reportadas en la literatura han sido escasas. Existen estudios limitados que investigan las complicaciones asociadas con el hisopado nasal. En la literatura indexada se han publicado pocos informes, que describen la fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) como una complicación posterior a la prueba nasal de COVID-19 (13-24).

En esta publicación presentamos un caso autóctono de fístula iatrogénica de líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la realización de una prueba de hisopado nasal para COVID-19 que, a pesar de haber sido evaluado por varios otorrinolaringólogos, fue diagnosticado 6 semanas después de la aparición de sus síntomas iniciales.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años que consultó con rinorrea acuosa y continua a través de la fosa nasal derecha de 6 semanas de evolución, que durante el decúbito dorsal ocasionaba sensación de ahogo (Figura 1). El paciente no refirió cefaleas, fiebre ni otros síntomas. Fue evaluado previamente por 3 otorrinolaringólogos que coincidieron con el diagnóstico de rinitis alérgica, indicando tratamiento con descongestionantes y antialérgicos que no mejoraron la rinorrea. Al interrogatorio exhaustivo el paciente indicó que 5 días de la aparición de la rinorrea, había regresado de viaje transfronterizo en el que le practicaron previamente una prueba por hisopado para COVID-19 a través de la fosa nasal derecha. Para el momento de la consulta se constató un goteo nasal acuoso significativo y continuo, estableciendo la sospecha de una rinoliquorrea.

El estudio endoscópico de las cavidades nasales con ópticas de visión gran angular (30°) no arrojó alteraciones importantes. La tomografía computarizada de senos paranasales (TC) no reveló signos de disrupción de las paredes óseas de la base craneal, así como tampoco la

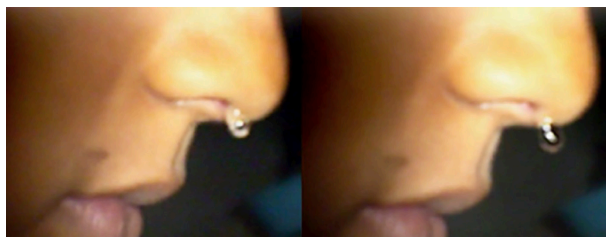


Figura 1. Imagen secuencial de goteo de fluido acuoso y continuo a través de la fosa nasal.

presencia de neumocéfalo, ni de velamiento por encharcamiento en las cavidades sinusales adyacentes a la base del cráneo (Figura 1). En este estudio solo se observaron imágenes de opacificación parcial de los senos maxilares sugestivos de sinusitis crónica. Tomográficamente se pudo además identificar, la presencia de un techo Etmoidal con surcos olfatorios profundos (Keros III), que pusieron en evidencia una Lámina Cribosa de aspecto frágil sin aparente dehiscencia o interrupción de sus márgenes por fractura. La resonancia magnética nuclear con contraste (RMN) en todas las secuencias ponderadas, revelaron un parénquima neural normal, sin señales de hipointensidad (ponderada en T1 y potenciada en T2) e hiperintensidad (ponderada en T2 y potenciada en T1), con un discreto realce paquimeníngeo de aspecto liso y regular en la porción anterior del surco olfatorio, sin la presencia de meningoencefalocèle, ni de señales que enfatizen la presencia de líquido en las cavidades sinusales adyacentes a la base del cráneo (Etmoidales y Esfenoidal) (Figura 2). Se recogieron muestras en dos tubos de 0,5 mL del fluido nasal derecho para determinación de β -2 Transferrina, que fueron procesadas en el exterior (Mayo Clinic Lab., Rochester, USA), que confirmaron la presencia de LCR.

El paciente fue hospitalizado iniciándose medidas de manejo médico conservador (reposo absoluto en cama, elevación de la cabeza, en 35°, Acetazolamida 250 mg. BID, antibióticoterapia profiláctica -Vancomicina 1 g. IV, BID + Ceftriaxone 500 mg. IV, BID, medidas para evitar actividades de esfuerzo -estornudos, pujar, etc.- y derivación temporal de LCR con un drenaje lumbar), presentando desde el 2° día de evolución,

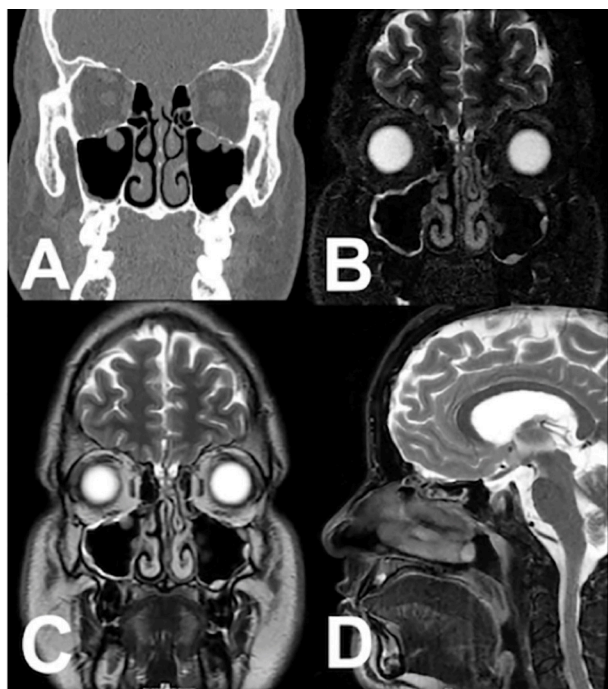


Figura 2. (A) TC coronal de los SPN en la que se aprecia un techo Etmoidal con Surcos olfatorios profundos (flechas) y una Lámina Cribrosa extensa, de aspecto frágil, sin áreas de irregularidades ni interrupción de sus márgenes. No se observaron signos de opacificación por retención de secreciones en las celdillas Etmoidales ni la presencia de neumocéfalos. RMN coronal con contraste que revelaron un parénquima cerebral. En la secuencia ponderada en T2 (B) y potenciada en T1 (C), se observó un discreto realce paquimeningeo de aspecto liso y regular en la porción anterior del surco olfatorio, sin la presencia de meningoencefalocel, ni de señales que enfatizan la presencia de líquido en las cavidades sinusales adyacentes a la base del cráneo. (Etmoidales y Esfenoidal). En la proyección sagital en secuencia ponderada en T2 (D) se apreció en la porción anterior de la base cerebral un paquimeningeo regular sin herniación de las meninges y tejido encefálico la presencia de líquido en las cavidades sinusales adyacentes a la base del cráneo, ni la presencia de líquido en las cavidades Etmoidales.

una disminución significativa del goteo nasal, desapareciendo al 6^o día. El drenaje lumbar se mantuvo por 10 días y el paciente fue egresado y controlado ambulatoriamente. Durante un período de seguimiento de 12 semanas no se observó recurrencia de la rinorrea.

DISCUSIÓN

Etiológicamente las rinoliquorreas pueden ser de origen espontáneo o traumático. Las rinoliquorreas de origen traumático usualmente son mucho más frecuentes y pueden estar relacionadas con contusiones cerradas de la base del cráneo o traumas quirúrgicos iatrogénicos por cirugía nasal o de base anterior del cráneo (25). Como consecuencia de la aparición de la epidemia de infección por COVID-19, el origen postraumático accidental o iatrogénico de una rinoliquorrea unilateral debido a la realización de la prueba de hisopado nasal para recolección secreciones para muestreo de antígenos o RT-PCR (*Real-Time reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) para el diagnóstico epidemiológico de esta infección, ha sido reportado por diferentes autores (5,7,9-12,26). Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la indicación de las pruebas para su diagnóstico ha aumentado exponencialmente en todo el mundo, con cifras que llegaron a alcanzar en EE.UU hasta 6 millones de pruebas por día para finales de 2020 (26). La desbordada demanda de la capacidad operativa de los sistemas de atención sanitaria de todos los países, en la recolección de muestras por hisopado nasal, ha forzado a utilizar personal sin la capacitación adecuada para realizar de manera segura este procedimiento. Aunque la confiabilidad de los resultados de algunas de las pruebas de hisopado nasal para COVID-19, ha sido muy discutida en la actualidad en referencia a la eficacia diagnóstica de la detección sistemática de portadores asintomáticos, las pruebas de hisopado se siguen realizando masivamente mientras dure esta pandemia (7-9,11,12,26-29).

Las complicaciones asociadas con la prueba de hisopado nasal han sido informadas de manera excepcional en la literatura indexada revisada. Hasta donde sabemos, este es el primer informe de rinoliquorrea iatrogénica después de un hisopado nasal para COVID-19 reportada formalmente en Venezuela.

Según algunos autores (13-15,21,22), las complicaciones pueden observarse con mayor frecuencia en pacientes que se han realizado pruebas de hisopado repetitivas y en aquellos que presentan variaciones anatómicas inadvertidas

de la base del cráneo (techos Etmoidales con Láminas Cribosas frágiles), así como también en individuos con antecedentes de traumatismo craneal previos con defectos de la base del cráneo e hipertensión intracraneal idiopática no diagnosticados (31). Keros (32) en 1962, estableció una clasificación del techo Etmoidal a través de estudios de TC, en la que destacó 3 tipos de variaciones anatómicas de acuerdo a la profundidad del surco olfatorio y la longitud de la Lámina Cribosa para evaluar la vulnerabilidad de la región más frágil de la fosa craneal anterior. De acuerdo con esta clasificación, mientras más profundo es el surco olfatorio, la Lámina Cribosa posee una mayor longitud y fragilidad, esta condición hace más vulnerable esta estructura ósea a los traumatismos craneofaciales cerrados o a la manipulación quirúrgica. Usualmente los techos Etmoidales con una Lámina Cribosa frágil están acompañadas de la inserción superior de los Cornetes medios y de dehiscencias de la arteria Etmoidal anterior, aumentando el riesgo de fractura accidental de la Lámina Cribosa y ruptura de este elemento vascular (33).

El reporte de este caso de rinoliquorrea demuestra que las pruebas de hisopado nasal pueden ocasionar accidentes iatrogénicos durante un hisopado nasal para COVID-19, tomando en cuenta que la mayor parte estas pruebas son realizadas por personal que desconoce los riesgos que se pueden ocasionar. Dado que es inevitable que este evento adverso pueda seguir ocurriendo, se debe reconsiderar que la toma de muestra de secreciones nasales con hisopo en pacientes con factores de riesgo anatómico de la base del cráneo es una condición inadvertida que puede hacer que este sea un procedimiento temerario (13-25).

Existen igualmente una serie de advertencias que se deben tener presentes en el momento de realizar un hisopado nasal. En los pacientes con antecedentes de epistaxis frecuentes, se debe evitar realizar test nasales por el riesgo de propiciar un nuevo sangrado. De igual forma, este procedimiento debe ser evitado en pacientes con antecedentes de traumatismos craneofaciales o cirugías previas del área nasosinusal o craneal. En los pacientes con historia de obstrucción nasal severa, el hisopado puede ser problemático, ya que en el caso de la presencia de desviaciones del

septum nasal, el hisopo puede desplazarse hacia sitios críticos, como el techo de la cavidad nasal. Del mismo modo y en los niños, la complejidad de esta prueba puede ser mayor, debido a la falta de colaboración (18,21,24). En todos estos casos de riesgo, un abordaje menos invasivo de obtención de muestras de secreciones (saliva o garganta), podría ser más seguro y preferible en tales casos (10-12,14,27,28).

A pesar que las fístulas de LCR pueden ser identificadas por una TC y RMN, ambos estudios pueden ser negativos o no concluyentes con su diagnóstico, por lo que se no se debe descartar su sospecha. En estos casos, la determinación de la β -2 Transferrina en el fluido nasal, es un marcador altamente confiable para confirmar las fístulas de LCR ya que esta proteína es exclusiva del LCR, perilinfa y humor acuoso y es una prueba de laboratorio que, para este propósito, posee una sensibilidad del 84 % y una especificidad del 100 % (16-17,34).

La cisternotomografía radioisotópica tiene una plena indicación en la ubicación del origen anatómico del defecto fistuloso, especialmente en los casos de fístulas de LCR intermitentes, pequeñas, dudosas o inactivas. No obstante, su indicación formal está sujeta a su alto costo, a la capacitación del radiólogo tratante (neuroradiólogo intervencionista) y a los riesgos de complicaciones debido a la inyección de contraste intratecal.

El tratamiento de una rinoliquorrea post traumática debe ser inicialmente conservador y debe contemplar la hospitalización con reposo absoluto en cama, elevación de la cabeza, en 35°, el uso de inhibidores de la Anhidrasa Carbónica (Acetazolamida) para disminuir la presión intracraneal de LCR, antibioticoterapia profiláctica, medidas para evitar actividades de esfuerzo (estornudos, estreñimiento) y drenaje lumbar temporal. El tratamiento quirúrgico esta formalmente indicado, si el manejo médico falla y contempla el cierre del defecto fistuloso a través de cirugía endoscópica endonasal de la base del cráneo (13,16-17,24,35).

En el caso reportado en esta publicación, se estableció que la prueba de hisopado ocasionó una perturbación mínima de la base ósea del cráneo, sin evidencia imagenológica clara de la

localización anatómica, pero con determinación positiva de β -2 Transferrina en el fluido nasal analizado.

Finalmente, algunos estudios (3,5,11,34) coinciden en señalar que cuando el hisopado nasal es realizado por personal sanitario debidamente entrenado, es un procedimiento que no esta exento de complicaciones como la epistaxis, fístulas de LCR y neumoencéfalo y meningitis, siendo esta última, una complicación que puede presentarse entre el 10 % al 40 % de los pacientes con fístulas traumáticas de LCR (16,17,25,35,37). Ante esta última circunstancia, el tratamiento oportuno de la meningitis puede promover un proceso de formación de tejido de granulación en el defecto fistuloso en la base del cráneo, pudiendo favorecer el cierre espontáneo de la fístula (36).

CONCLUSIONES

La aparición de una rinorrea acuosa importante después de un hisopado nasal, debe despertar un alto índice de sospecha de Fístula de LCR. Aunque la recolección de secreciones a través de un hisopado nasal para el diagnóstico de COVID-19 se considera sencillo y seguro, este procedimiento no está exento de riesgos graves. Es comprensible que el personal que realiza estas pruebas con una mínima capacitación y las personas que se las autorrealiza, tienen un riesgo mucho mayor de ocasionar complicaciones, el personal de salud capacitado no está libre de producirlas, especialmente en pacientes que presentan alteraciones anatómicas inadvertidas en la base anterior del cráneo. Las complicaciones de un hisopado nasal para COVID-19, como las Fístulas de LCR, los meningoencefalocelos y la meningitis, pueden ser potencialmente devastadoras. La información sobre las potenciales complicaciones en la realización de estas pruebas puede ser de utilidad para su prevención y tomar en consideración otros métodos de muestreo alternativos (saliva, secreciones garganta), especialmente en pacientes con alteraciones conocidas en la anatomía nasal o de la base del cráneo, antecedentes de traumatismos craneales, cirugía de nariz y senos paranasales o de la base del cráneo y en niños.

REFERENCIAS

1. Myoung J. Two years of COVID-19 pandemic: Where are we now? *J Microbiol.* 2022;60(3):235-237.
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160.
3. Koh WC, Naing L, Chaw L, Rosledzana MA, Alikhan MF, Jamaludin SA, et al. What do we know about SARS-CoV-2 transmission? A systematic review and meta-analysis of the secondary attack rate and associated risk factors. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240205.
4. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:180-186.
5. Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz N, (guideline group). Clinical practice guideline: Recommendations for the outpatient drug treatment of patients with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119:342-349.
6. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020;323(14):1406-1407.
7. Stadler RN, Maurer L, Aguilar-Bultet L, Franzeck F, Ruchti C, Kühl R, et al. Systematic screening on admission for SARS-CoV-2 to detect asymptomatic infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):44.
8. Torres I, Poujois S, Albert E, Colomina J, Navarro D. Evaluation of a rapid antigen test (Panbio™ COVID-19 Ag rapid test device) for SARS-CoV-2 detection in asymptomatic close contacts of COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):672-680.
9. Hanson KE, Azar MM, Banerjee R, Chou A, Colgrove RC, Ginocchio CC, et al. Molecular Testing for Acute Respiratory Tract Infections: Clinical and Diagnostic Recommendations from the IDSA's Diagnostics Committee. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2744-2751.
10. Viswanathan M, Kahwati L, Jahn B, Giger K, Dobrescu AI, Hill C, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 infection: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD013718.
11. Wölfl-Duchek M, Bergmann F, Jorda A, Weber M, Müller M, Seitz T, et al. Sensitivity and Specificity of SARS-CoV-2 Rapid Antigen Detection Tests Using Oral, Anterior Nasal, and Nasopharyngeal Swabs: A Diagnostic Accuracy Study. *Microbiol Spectr.* 2022;10(1):e0202921.
12. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of

FÍSTULA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO POST HISOPADO NASAL

- SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1283-1286.
13. Sullivan CB, Schwalje AT, Jensen M, Li L, Dlouhy BJ, Greenlee JD, et al. Cerebrospinal Fluid Leak After Nasal Swab Testing for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(12):1179-1181.
 14. Föh B, Borsche M, Balck A, Taube S, Rupp J, Klein C, et al. Complications of nasal and pharyngeal swabs: A relevant challenge of the COVID-19 pandemic? *Eur Respir J.* 2021;57(4):2004004.
 15. Rajah J, Lee J. CSF rhinorrhoea post-COVID-19 swab: A case report and review of literature. *J Clin Neurosci.* 2021;86:6-9.
 16. Prosser JD, Vender JR, Solares CA. Traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Clin.* 2011;44(4):857-873.
 17. Mourad M, Inman JC, Chan DM, Ducic Y. Contemporary trends in the management of post-traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Craniofac Trauma Reconstr.* 2018;11:71-77.
 18. Holmes A, Allen B. Case report: An intracranial complication of COVID-19 nasopharyngeal swab. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2021;5(3):341-344.
 19. Paquin R, Ryan L, Vale FL, Rutkowski M, Byrd JK. CSF leak after COVID-19 nasopharyngeal swab: A case report. *Laryngoscope.* 2021;131(9):1927-1929.
 20. Sadashiva A, Panji N, Shivappa L. CSF Leak Following Nasal Swab Testing For COVID-19. *Neurol India.* 2021;69(5):1467-1468.
 21. Mistry S, Walker W, Earnshaw J, Cervin A. COVID-19 swab-related skull base injury. *Med J.* 2021;214(10):457-459.
 22. Knížek Z, Michálek R, Vodicka J, Zdobinská P. Cribriform plate injury after nasal swab testing for COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(10):915-917.
 23. Jayant R, Joanna L. CSF rhinorrhoea post-COVID-19 swab: A case report and review of literature. *J Clinical Neurosci.* 2021; 86:6-9.
 24. Martínez MM, Miranda E, Bosco G, García R, Pardo A, Arenas O, et al. Fístula traumática de líquido cefalorraquídeo tras realización de test PCR mediante hisopo nasal para el diagnóstico de COVID-19. Revisión sistemática. *Rev ORL.* 2022;13(1):71-79.
 25. Prosser JD, Vender JR, Solares CA. Traumatic cerebrospinal fluid leaks. *Otolaryngol Clin.* 2011;44(4):857-873.
 26. Tromberg BJ, Schwetz TA, Pérez-Stable EJ, Hodes RJ, Woychik RP, Bright RA, et al. Rapid Scaling Up of COVID-19 Diagnostic Testing in the United States - The NIH RADx Initiative. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1071-1077.
 27. Mansella G, Rueegg M, Widmer AF, Tschudin-Sutter S, Battagay M, Hoff J, et al. COVID-19 triage and test center: Safety, feasibility, and outcomes of low-threshold testing. *J Clin Med.* 2020;9(10):3217.
 28. Venekamp RP, Veldhuijzen IK, Moons KGM, van den Bijllaardt W, Pas SD, Lodder EB, et al. Detection of SARS-CoV-2 infection in the general population by three prevailing rapid antigen tests: Cross-sectional diagnostic accuracy study. *BMC Med.* 2022;20(1):97.
 29. Osmanodja B, Budde K, Zickler D, Naik MG, Hofmann J, Gertler M, et al. Accuracy of a Novel SARS-CoV-2 Antigen-Detecting Rapid Diagnostic Test from Standardized Self-Collected Anterior Nasal Swabs. *J Clin Med.* 2021;10(10):2099.
 30. Morales C, González R, Martín G, Ramírez A, Gonzalo M, Rodríguez A. Toma de muestras nasofaríngeas para diagnóstico de COVID-19. *Rev ORL.* 2020;11:389-394.
 31. Bidot S, Levy JM, Saindane AM, Oyesiku NM, Newman NJ, Biousse V. Do Most Patients with a Spontaneous Cerebrospinal Fluid Leak Have Idiopathic Intracranial Hypertension? *J Neuroophthalmol.* 2019;39(4):487-495.
 32. Keros P. On the practical value of differences in the level of the lamina cribrosa of the ethmoid. *Z Laryngol Rhinol Otol.* 1962;41:809-813.
 33. De Sousa A, Sandrea M, Quintana L, Rodríguez C, Carrasquero Y. Identificación de la dehiscencia del canal de la arteria etmoidal anterior por tomografía computada de los senos paranasales. *Gac Méd Caracas.* 2016;124(2):111-121.
 34. Pernecky J, Neuchrist C, Sellner J. Rhinorrhea following SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab: A case for β 2-transferrin testing. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3552-3553.
 35. Lobo BC, Baumanis MM, Nelson RF. Surgical repair of spontaneous cerebrospinal fluid (CSF) leaks: A systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017;2(5):215-224.
 36. Alberola-Amores FJ, Valdeolivas-Urbelz E, Torregrosa-Ortiz M, Álvarez-Sauco M, Alom-Poveda J. Meningitis due to cerebrospinal fluid leak after nasal swab testing for COVID-19. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):e91-e92.
 37. Kim DH, Kim D, Moon JW, Chae SW, Rhyu IJ. Complications of Nasopharyngeal Swabs and Safe Procedures for COVID-19 Testing Based on Anatomical Knowledge. *J Korean Med Sci.* 2022;37(11):e88.

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: Octubre – Diciembre 1922

En la edición del 15 de octubre de 1922 se abre la publicación con la declaratoria de Huésped de Honor del Profesor Friedrich Fülleborn (Figura 1), Subdirector del Instituto de enfermedades tropicales de Hamburgo (Alemania). El martes, 3 de octubre de 1922, en la mañana, visitó la Oficina de Sanidad Nacional, donde fue recibido por el Director de Sanidad, Dr. Plácido Daniel Rodríguez Rivero. Fue nombrado como Miembro Correspondiente Extranjero por la Academia Nacional de Medicina, pronunciando el discurso de recepción el Dr. Domingo Luciani.

Friedrich Georg Hans Heinrich Fülleborn, nació el 13 de septiembre de 1866 en Kulm, Prusia Occidental y falleció el 9 de septiembre de 1933 en Hamburgo. Fue un eminente médico tropical y científico natural. Participó como médico del gobierno imperial en el ejército y estudió medicina y ciencias naturales en la Universidad de Berlín desde 1888 hasta 1893, finalizando su doctorado en 1895. Trabajo en África Oriental alemana y realizó expediciones científicas en las montañas del sur.

En 1901 fue designado director del Departamento de Medicina Tropical e Higiene Tropical en el Instituto de Enfermedades Marinas y Tropicales de Hamburgo, hoy denominado Instituto Bernhard Nocht de Medicina Tropical.

Fue sucesor de Bernhard Nocht desde 1930 hasta su muerte en 1933 y realizó viajes de investigación en medicina tropical a India, China, Egipto, América del Norte y del Sur.

Desde 1919 se ocupó de la cátedra de medicina tropical en la Universidad de Hamburgo. En 1927 fue delegado por el gobierno argentino para encabezar la lucha contra la enfermedad del gusano de anquilostomiasis (1).



Figura 1. Prof. Friedrich Georg Hans Heinrich Fülleborn (1866-1933).

ORCID: 0000-0002-3455-5894

Para el 31 de octubre se publica el número 20 de 1922 con un trabajo del Dr. Rafael Medina Jiménez, intitulado “El problema de nuestro beriberi”. Pone en duda la causa de esta patología en Venezuela solo asociada al déficit alimentario por no presentar en nuestro país patrones de alimentos no exclusivos. Manifiesta que la ingesta de arroz procesado no es lo común en el país, sino que se usa el arroz pilado con restos de la cáscara que contiene suficiente vitamina B1, causa fundamental del beriberi. Manifiesta que su teoría está basada en que la parálisis paraplúgica es confundida con cambios inducidos por el beriberi. Este cuadro, frecuente en nuestros llanos, producido en los pacientes con paludismo crónico cursa con parálisis con edema de miembros inferiores, dolores musculares y trastornos de la sensibilidad. Confunde entonces con la parálisis por polineuritis beribérica.

Fue el Fisiólogo neerlandés Christiaan Eijkman (1858-1930) (Figura 2) el descubridor de la importancia de las vitaminas en la dieta, identificando por primera vez la vitamina B1. Recibió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1929. En 1875 comienza sus estudios de medicina en la Escuela Médica Militar de la

Universidad de Ámsterdam. Trabaja aspectos relacionados con la bacteriología con Robert Koch en la Universidad de Berlín. Durante su estancia en Java descubrió que las gallinas alimentadas con arroz sin cáscara desarrollaban polineuritis, una patología similar al beriberi, mientras que las que lo comían con cáscara permanecían sanas, por lo cual concluyó que la enfermedad podía deberse a la falta de ciertas sustancias no conocidas, que más tarde serían llamadas vitaminas. Este trabajo fue el primero de los realizados donde se describen las enfermedades por carencias en la dieta y que condujo al descubrimiento de la vitamina B1, identificada como tiamina (2).

En el número 21 de la revista para ese año se inicia con la publicación de uno de los trabajos presentados por el Dr. Luis Razetti (Figura 3) en el Congreso Clínico del Colegio Americano de Cirujanos, realizado en la Ciudad de Boston, Estados Unidos de América del 23 al 27 de octubre de 2022. El trabajo publicado se intitula “Nota crítica sobre raqui-anestesia”. Describe que su propósito es identificar la causa de porqué los cirujanos de EE.UU ya no utilizan la raqui-anestesia y por otra parte mostrar la experiencia positiva de los cirujanos venezolanos al preferir esta anestesia al uso de éter o cloroformo en



Figura 2. Christiaan Eijkman (1858-1930).



Figura 3. Dr. Luis Razetti (1862-1932).

anestesia general. Manifestó su predilección de la raqui-anestesia en intervenciones de pelvis, tórax, extremidades inferiores y abdomen. De las ventajas comparativas del método establece que es una técnica sencilla y de poca exigencia de instrumentos, se puede eliminar un ayudante porque la inyección puede ser realizada por el propio cirujano, el efecto anestésico se logra entre los 5 y 10 minutos de su inyección con una duración adecuada, hay relajación completa del paciente, disminuye el dolor postoperatorio y las complicaciones, genera una “tranquilidad” de los movimientos intestinales en las laparotomías, no modifica la tensión arterial, disminuye la función refleja muscular y tiene una inocuidad demostrada (3).

El 30 de noviembre se publica en número 22 del año XXIX de la Gaceta Médica de Caracas. Inicia con la proclamación del ganador del Premio José Gregorio Hernández que recayó en la persona del Dr. Enrique Tejera (Figura 4), con el trabajo “Estudio de las blástides y cucarachas como agentes de diseminación de enfermedades”.

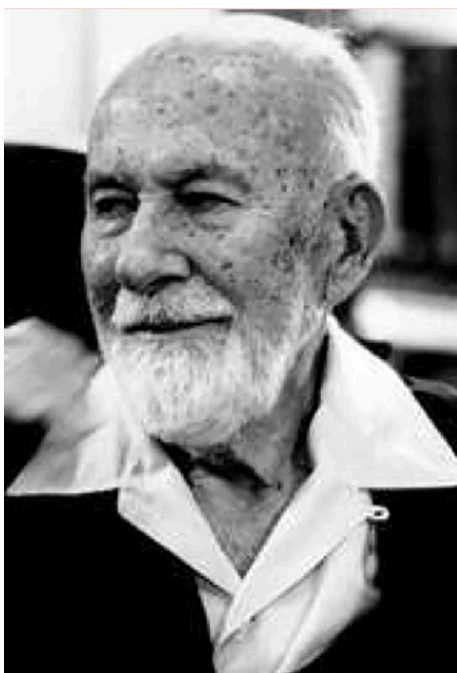


Figura 4. Dr. Enrique Tejera Guevara (1889-1980).

Enrique Tejera Guevara, nace Valencia el 5 de septiembre de 1889 y fallece en Caracas el 28 de noviembre de 1980. Médico, científico y político venezolano que se convirtió en el primer ministro de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela. Se desempeñó como diplomático venezolano en varios países y presidió varias instituciones de salud, incluyendo la Federación Médica Venezolana y la Sociedad de Ciencias Naturales.

Fue especialista en investigaciones de microbiología, en particular hongos, aislando especies nuevas incluyendo *Streptomyces venezuelae*. En su honor, el Hospital Central de Valencia lleva su nombre como Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera; así como una importante avenida de dicha ciudad.

Enrique Tejera Guevara se desempeñó como médico en los campos petroleros del Zulia para la Caribbean Petroleum Corporation, allí descubre la enfermedad de Chagas en Venezuela, y la Leishmaniasis en los ulcerosos de la región, reportando dos casos de malaria congénita y diagnostica la disentería amebiana en el Zulia y luego en Táchira para la Oficina de «Sanidad Nacional». Sus estudios permiten aislar, por primera vez, una especie de *Shigella*, identificada como *Shigella flexneri*. Estando al frente de la Sanidad Nacional, Tejera Guevara encuentra también la garrapata vector de la fiebre por recurrente (*Ornithodoros*) y otros microorganismos (4).

El número 23 de la publicación en su año XXIX presenta los Apuntes sobre la Historia de la Medicina en Venezuela. Es un análisis histórico del Dr. Sanabria Bruzual quien realiza un resumen del Sexto Congreso Médico Latinoamericano celebrado en La Habana, Cuba. Se consideran los antecedentes desde la época precolombina, destacando las prácticas primitivas o tribales. Se habla de los chamanes o médicos indios o los Piaches que eran también sacerdotes y adivinos. En la colonia no se evidenció un avance significativo de la formación médica. Un hecho histórico fundamental lo protagonizó el Dr. Lorenzo Campins y Ballester (Figura 5), al iniciar el 10 de octubre de 1763 la primera cátedra de medicina. Se enseñaba en esa cátedra, elementos de higiene, fisiología de las patologías, así como conocimiento de terapéutica y materia

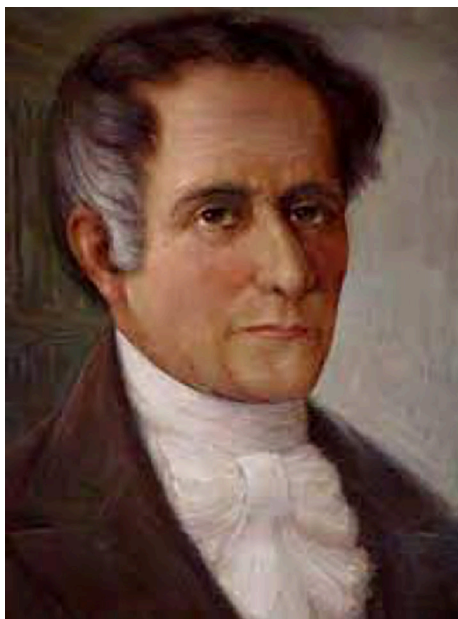


Figura 5. Dr. Lorenzo Campins y Ballester (1726-1785).

médica, tal como la seguida en la enseñanza de la medicina en España. Esto se denominó el Protomedicato de Caracas, que se formaliza el 14 de mayo de 1777. El discípulo de Campins y Ballester, el Dr. José Francisco Molina fue el primer Doctor en Medicina de la Universidad de Venezuela, graduado en 1785 (5).

Lorenzo Campins y Ballester se graduó como bachiller en la Universidad Luliana de Mallorca en 1738. En 1755 obtuvo el título de Doctor en Ciencias Médicas en la Real y Pontificia Universidad de Gandía. Trabajó en Palma de Mallorca y en 1762 llegó a Caracas.

En 1777 fue nombrado por real cédula catedrático en propiedad y protomédico interino de la provincia de Venezuela y la ciudad de Caracas. Campins regentó dicha cátedra por más de veinte años y luchó desde ella contra el libre curanderismo, con el propósito de afianzar el ejercicio profesional de la medicina.

La publicación del 31 de diciembre de 1922 estuvo totalmente dedicada a la conmemoración del Centenario del nacimiento de Luis Pasteur (Figura 6).

Louis Pasteur (1822- 1895) fue un químico, bacteriólogo, físico y matemático francés, que realizó una incidencia fundamental en las ciencias naturales, sobre todo en la química y la microbiología. Desarrolló la pasteurización como técnica para eliminar parte o todos los gérmenes de un producto elevando su temperatura durante un corto tiempo, que permitió desarrollar la esterilización por autoclave. A través de experimentos, refutó definitivamente la teoría de la generación espontánea y desarrolló la teoría germinal de las enfermedades infecciosas. Sin duda alguna fue el pionero de la microbiología moderna.

Inició su contribución destacada a la ciencia en físico-química, con el descubrimiento del dimorfismo del ácido tartárico, al observar al microscopio que el ácido racémico presentaba dos tipos de cristal, con simetría especular, contradiciendo los descubrimientos de Eilhard Mitscherlich, químico de prestigio de la época. Este descubrimiento lo realizó cuando contaba con poco más de 20 años de edad. Fue por tanto el descubridor de las formas dextrógiras y levógiras que desviaban el plano de polarización de la luz con el mismo ángulo, pero en sentido contrario.

En 1842, tras ser maestro en la Escuela Real de Besanzón, obtuvo su título universitario de Bachiller en ciencias matemáticas. En agosto de 1847 obtuvo su Doctorado en Ciencias en la Facultad de Ciencias de París. En 1854, fue nombrado decano de la Facultad de Ciencias en la Universidad de Lille. En 1857, desempeñó el cargo de director de estudios científicos de la Escuela Normal de París, cuyo laboratorio dirigió a partir de 1867. Desde su creación en 1888 y hasta su muerte, fue director del instituto que lleva su nombre.

Utilizó un nuevo método para eliminar los microorganismos que pueden degradar el vino, la cerveza o la leche, después de encerrar el líquido en cubas bien selladas y elevando su temperatura hasta los 44 grados centígrados durante un tiempo corto. A pesar del rechazo inicial de la industria ante la idea de calentar vino, un experimento controlado con lotes de vino calentado y sin calentar demostró la efectividad del procedimiento. Había nacido así la pasteurización, el proceso que actualmente garantiza la seguridad de numerosos productos alimenticios del mundo.

Demostó que todo proceso de fermentación y descomposición orgánica se debe a la acción de organismos vivos y que el crecimiento de los microorganismos en caldos nutritivos no era debido a la generación espontánea. Debía ocurrir un contacto con elementos dispersos en el medio estableciendo el principio científico que fue la base de la teoría germinal de las enfermedades y la teoría celular y significó un cambio conceptual sobre los seres vivos y el inicio de la microbiología moderna (6).



Figura 6. Louis Pasteur (1822-1895).

Hace 50 años: Octubre – Diciembre de 1972

En sus números 11 y 12 de la edición del año LXXX, la Gaceta Médica de Caracas encontramos un trabajo intitulado “Esclerosis Tuberosa a propósito de dos casos con comprobación anatomopatológica”, con autoría de los Drs. Pedro B Castro, Armando Domínguez y Julio Borges Iturriza. Definen que las lesiones fueron descritas inicialmente por Friedrich Daniel von Recklinghausen (Figura 7) en 1862 y el nombre de

esclerosis tuberosa fue acuñado por Bourneville en 1880 al comprobar en pacientes epilépticos, nódulos duros en el cerebro asociados a lesiones cutáneas de la cara y tumores renales. Presentan dos casos de esclerosis tuberosa, uno de ellos en un mortinato y otro en una femenina de 17 años. En ambos casos se realizó estudio anatomopatológico encontrándose lesiones cerebrales y de otros órganos, que se correspondían a la patología descrita. Sería el primero publicado en mortinatos hasta el momento. Se reforzó el hallazgo que desde el punto de vista histopatológico de trata de una proceso asociado a astrocitosis disgenética.

Recklinghausen nació en Gütersloh, Alemania, en 1833. A partir de 1852, Recklinghausen estudió medicina en las universidades de Bonn, Würzburg y Berlín. Obtuvo su doctorado en esta última institución en 1855. Estudió anatomía patológica con Rudolf Virchow, el padre de la patología moderna, y obtuvo su doctorado con Virchow como su asesor. Posteriormente emprendió un viaje educativo a Viena, Roma y París. De 1858 a 1864, Recklinghausen fue asistente en el Instituto Patológico de Berlín y en 1864 se convirtió en profesor de anatomía patológica en Königsberg (7).



Figura 7. Dr. Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910).

Hace 25 años: Octubre– Diciembre de 1997

El número 4 de la Gaceta Médica de Caracas del Volumen 105 en 1997, trae un trabajo del Dr. Simón Muñoz Armas (Figura 8) intitulado “Enfermedad de Kawasaki. Primera casuística venezolana con graves lesiones cardíacas”. Señala que la Enfermedad de Kawasaki fue descrita en Japón en 1967 y se caracteriza por vasculitis sistémica con fiebre y lesiones cutáneas de ganglios linfáticos. Se presentan 26 casos diagnosticados entre 1984 y 1996 con seguimiento de manifestaciones cardiovasculares como pericarditis, miocarditis, aneurismas y

lesiones obstructivas de vasos coronarios, infarto miocárdico, aneurisma de vasos periféricos y regurgitación mitral. Señala la necesidad de hacer un diagnóstico temprano y tratamiento precoz con gammaglobulina humana intravenosa, sumado a la aspirina; así mismo se requiere establecer un registro nacional de casos de esta patología. En los pacientes con aneurismas coronarios que han regresado después de un proceso de remodelación, persiste una disfunción endotelial y engrosamiento de la íntima arterial, que constituye un factor de riesgo para la enfermedad isquémica coronaria en el adulto joven.



Figura 8. Dr. Simón Muñoz Armas.

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(19):223-234
2. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(20):235-246
3. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(21):147-258
4. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(22):259-270
5. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(23):271-282
6. Gaceta Médica de Caracas. 1922;29(24):283-304
7. Gaceta Médica de Caracas. 1972;80(11-12):573-668
8. Gaceta Médica de Caracas. 1997;105(4):529-540

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas

Life of the Academy, Summary of the papers presented
and the Bibliographic Notes

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número, Sillón XXXI

VIDA DE LA ACADEMIA

FORO “CONFRONTANDO LA VIRUELA DEL MONO (MONKEYPOX) EN VENEZUELA”

JUEVES 13 DE OCTUBRE DE 2022

**Conferencia 1: Viruela símica: aspectos
epidemiológicos y monitoreo genómico.**

Ponente: Dra. Flor Helen Pujol (Figura 1).

Resumen

La viruela símica (VS) es causada por un virus miembro de la familia Poxviridae. Es una zoonosis, cuyo reservorio animal no son los simios, sino probablemente roedores africanos. El 23 de julio 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara el brote internacional de vs una Emergencia de Salud Pública de

Preocupación Internacional, que hasta principios de octubre 2022 ha causado cerca de 70 000 casos en el mundo. El país con más casos en el mundo es EE.UU (más de 25 000), mientras que en Europa el país con más casos es España (7 100). Brasil ya sobrepasa a España con más de 7 600 casos y en América Latina, donde la epidemia se encuentra en fase expansiva, Perú y Colombia sobrepasan los 2 400 y 2 000 casos, respectivamente. Se estimaba el Número Reproductivo Básico de la VS en 0,8, aunque se ha reevaluado este número, siendo probablemente actualmente alrededor de 1,3-1,8. La enfermedad es endémica en África, pero se teme que se establezca algún reservorio animal fuera de ese continente. Se han descrito dos clados genéticos para este virus: el de África central, mucho más patogénico (con una tasa de letalidad de alrededor del 10 %) y el de África occidental (con una tasa de letalidad alrededor del 1 %); la OMS ha clasificado estos dos clados como I y II, respectivamente, y dentro del clado II, IIa y IIb. El brote internacional es ocasionado por un virus perteneciente al clado IIb. A pesar de ser un virus de tipo ADN, cuya tasa de variación es por lo general menor que la de los virus de tipo ARN, se ha observado ya diversificación del virus en sub-linajes. La identificación temprana de casos es fundamental para cortar las cadenas transmisión.

ORCID: 0000-0002-3455-5894



Figura 1. Dra. Flor Helen Pujol.

puede estar en riesgo. No hay tratamientos específicos, sin embargo, como los virus que causan la viruela símica y la viruela son similares, es posible utilizar los medicamentos antivirales desarrollados para tratar a la viruela. El medicamento Tecovirimat fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica para tratar la viruela en niños y adultos. Por el momento, solo está indicado para personas con casos graves o que tienen alto riesgo de tener formas severas, como es el caso de las personas inmunosuprimidas. La disponibilidad de vacunas a nivel mundial es muy limitada. La principal vacuna utilizada durante este brote en EE.UU es la JYNNEOS. También la vacuna ACAM2000 es una alternativa que se puede utilizar.

Conferencia 2: Viruela símica: aspectos clínicos, tratamiento y prevención

Ponente: Dr. Mario Comegna (Figura 2).

Resumen

Los síntomas iniciales de la viruela del simio son fiebre, cefalea, odinofagia, tos, adenomegalias, lumbalgia, mialgias y fatiga, posteriormente presentan lesiones en piel caracterizadas por pápulas que evolucionan a vesículas, pústulas hasta llegar a costras, suelen ser dolorosas y en ocasiones pruriginosas. Es una enfermedad autolimitada. Los síntomas suelen aparecer dentro de las 3 semanas tras la exposición al virus, sin embargo, comienza con mayor frecuencia al séptimo día. Se puede transmitir desde el momento en que aparecen los síntomas hasta que las lesiones de la piel hayan desaparecido. La enfermedad dura de 2 a 4 semanas. Si bien el virus se propaga principalmente por el contacto con las pústulas, también se puede transmitir a través del contacto con fómites como la ropa de vestir y de cama. En un entorno cerrado, se puede transmitir a través de vía respiratoria. Los datos sugieren que los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) componen la mayoría de los casos. Sin embargo, cualquier persona, más allá de su orientación sexual o identidad de género



Figura 2. Dr. Mario Comegna.

Conferencia 3: Abordaje de laboratorio para la detección del virus de la viruela del mono.

Ponente: Dra. Pierina D'Angelo Samarin

Resumen

El virus de la viruela del mono es un virus ADN de doble cadena, miembro del género orthopoxvirus dentro de la familia Poxviridae. Estos agentes virales provocan enfermedades en humanos y en muchos otros animales. Para la investigación de un caso sospechoso, se requiere

de la realización de las pruebas de laboratorio y que las mismas estén vinculadas con los antecedentes clínicos y epidemiológicos del paciente. La toma y tipo de muestra ideal para hacer una correcta detección del virus corresponden a hisopados de lesiones, costras y fluidos vesiculares que deberán enviarse y manipularse en laboratorios de referencia, bajo estrictas normas de bioseguridad. Es fundamental que los médicos tratantes realicen una adecuada toma de muestra y conservación de la misma para garantizar resultados óptimos y de calidad. La detección del virus está basada en un algoritmo diagnóstico propuesto por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Organización Mundial de la Salud (OMS) mediante pruebas de biología molecular que solo podrán ser realizados en laboratorios de con la debida competencia técnica y equipamiento. Este algoritmo está orientado a una detección inicial genérica del virus que permite confirmar su etiología, seguido de otros ensayos de PCR (Polymerase chain reaction) adicionales para diferenciación de los clados descritos en África Occidental y Cuenca del Congo. Asimismo, y como parte del abordaje de laboratorio se realiza el diagnóstico diferencial con otros agentes virales que también son capaces de producir lesiones cutáneas, tales como: varicela, herpes virus, sarampión, dengue, chikungunya y zika; entre otros. Para complementar el algoritmo, se pueden llevar a cabo la secuenciación de ácidos nucleicos que permitirá una caracterización final y obtener información valiosa sobre las rutas de transmisión y epidemiología.

ELECCIÓN DE DOS MIEMBROS CORRESPONDIENTES NACIONALES PARA OCUPAR LOS PUESTOS NÚMEROS 24 Y 46. CANDIDATOS DRs. ALBA CARDOZO Y ADERITO DE SOUSA

En Sesión Extraordinaria celebrada por la plataforma electrónica Zoom, se procedió a la elección de dos Miembros Correspondientes Nacionales para ocupar los puestos números 24 y 46, siendo los candidatos los Drs. Alba Cardozo y Aderito de Sousa (Figura 3). Una vez verificadas las credenciales presentadas ante la comisión respectiva se convoca para cumplir el acto de votación. Una vez verificado el quorum se nombró a una Comisión Electoral

Accidental constituida por los Académicos Drs. Doris Perdomo de Ponce y Pedro Faneite. En dos tiempos electorales se mostraron las tarjetas electorales separadamente para la selección preferencial por los Individuos de Número. En ambos casos los integrantes de la Comisión Electoral verificaron los resultados y proclamaron a ambos candidatos como ganadores. Se tomó nota por la Secretaría y la Presidenta confirmó la proclamación de los Drs. Alba Cardozo y Aderito de Sousa como electos para los cargos vacantes.



Figura 3. Dr. Aderito de Sousa.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN Y JURAMENTACIÓN DEL DR. SAUL PEÑA ARCINIEGAS COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL PARA OCUPAR EL PUESTO NÚMERO 10

El jueves 10 de octubre de 2022 se celebró a través de la plataforma Zoom, la Sesión Extraordinaria con el objeto de realizar la presentación del Trabajo de Incorporación y juramentación del Dr. Saúl Peña Arciniegas como Miembro Correspondiente Nacional para ocupar el Puesto número 10.

Para dar apertura a la sesión se hizo la verificación del quorum, acto seguido la Presidenta realizó la Juramentación reglamentaria, posterior a lo cual se dio inicio a la Presentación del Trabajo de Incorporación intitulado “Modelo integral para la gestión de salud pública en Venezuela”.

En su ponencia el Dr. Peña Arciniegas describió que la anarquía del sistema con la paralización del proceso de descentralización y el retorno a un sistema de salud pública centralizado en Venezuela, ha llevado a la incapacidad de gestión institucional del ente rector en políticas de salud. Se verifica la inexistencia de un modelo de gestión para la operacionalización de las políticas de salud pública en Venezuela; como trabajadores de la salud y la vivencia día a día de la problemática del modelo de gestión de salud nos planteamos este trabajo de investigación, cuya finalidad es la creación de un modelo integral para la gestión de Salud Pública en Venezuela, orientado a la promoción y prevención, teniendo como base la salud pública integral, basados en principios orientados de equidad, acceso, calidad, y universalidad. Fortalecer el papel del ente rector a través de un modelo integral para la gestión de Salud Pública en Venezuela, participativo, descentralizado y coordinado. La creación de un modelo integral para la gestión de salud pública en Venezuela a lo largo de los años 2009-2011 ha sido sustentada por la firme convicción, compartida por quienes participamos en la tarea de elaborarlo, de que a fin de cuentas estamos ejerciendo como personas y como ciudadanos un derecho fundamentado en la dignidad del ser humano, principio axiológico que recoge nuestra constitución y que deriva de nuestra naturaleza autónoma y racional, que contribuye al libre desarrollo de la personalidad. Más allá del cumplimiento con una Tesis Doctoral, la expresión como derecho subjetivo, lo concebimos en su enfoque social y colectivo, en la posibilidad de que nuestras ideas sobre la salud pública y concretamente aquellas útiles para construir un sistema de salud, contribuyan al beneficio de la colectividad y al desarrollo de los presupuestos necesarios para la subsistencia del sistema democrático de gobierno, como son la formación de la opinión pública y el ejercicio del pluralismo democrático. Una vez finalizada la presentación se produjo la formulación de preguntas, las cuales fueron debidamente respondidas por el Dr. Saúl Peña Arciniegas.



Figura 4. Dr. Saúl Peña Arciniegas.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN Y JURAMENTACIÓN DEL DR. CÉSAR BLANCO RENGEL COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL PARA OCUPAR EL PUESTO NÚMERO 26

El jueves 24 de noviembre se realizó a través de la plataforma Zoom, la Sesión Extraordinaria con el fin de proceder a la presentación del Trabajo de Incorporación y juramentación del Dr. César Blanco Rengel como Miembro Correspondiente Nacional para ocupar el Puesto número 26.

Se inicia la sesión verificando el quorum, seguidamente la Presidenta procedió a la Juramentación reglamentaria, dando paso a la Presentación del Trabajo de Incorporación intitulado “La cirugía decimonónica. Historia e influencia francesa en la cirugía venezolana”. Dentro del contenido de su trabajo destaca que se trata de una investigación histórica documental del estado y desarrollo de la cirugía en Venezuela en el siglo XIX, de los adelantos médico-quirúrgicos europeos, en particular en Francia y su influencia en nuestro país a través de los cirujanos nativos con pregrado o especialización en París, que regresaron y trabajaron en el recién inaugurado Hospital Vargas. Se puntualiza

el valioso aporte de las instituciones médicas creadas en el país a su regreso, que facilitaron el desarrollo y cirugía de la época. Se analizan las complejas y delicadas intervenciones quirúrgicas realizadas a su regreso de Francia y su condición de Pioneros. En la metodología manifiesta que está basada en los lineamientos de la escuela de los anales de Francia. Tiene un modelo de crítica documental de March Bloch y Fernán Brandel. Se basa también en las investigaciones documentales realizadas en las bibliotecas de la Academia Nacional de Medicina, la Biblioteca Nacional de Venezuela, de la Academia de Historia, la Central de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y de la Facultad de Humanidades. Dentro de los resultados destacan los nuevos procedimientos en cirugía cardiovascular y oncológica, aparato urinario, vías biliares, gastrointestinal, neurocirugía y patología tropical. En el caso de la anestesiología trata la invención en área quirúrgica e instrumental, la fundación de instituciones y cátedras. Concluye que los aportes brindados por Francia fueron de alta significación cualitativa y cuantitativa. Sirvan de ejemplo de los frutos obtenidos por Luis Razetti, Pablo Acosta Ortiz, José Gregorio Hernández y Santos Anibal Dominicci. Al finalizar la presentación el recipiendario procedió a responder de forma satisfactoria las preguntas que se realizaron.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN Y JURAMENTACIÓN DE LA DRA. NELLY DEL CARMEN PETIT DE MOLERO COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL PARA OCUPAR EL PUESTO NÚMERO 23.

El jueves 01 de diciembre de 2022 se realizó a través de la plataforma Zoom, la Sesión Extraordinaria con el fin de proceder a la presentación del Trabajo de Incorporación y juramentación de la Dra. Nelly del Carmen Petit de Molero como Miembro Correspondiente Nacional para ocupar el Puesto número 26.

Se verifica el quorum para iniciar la sesión, luego de lo cual la Presidenta procedió a la Juramentación reglamentaria y posteriormente dio paso a la Presentación de su Trabajo

de Incorporación intitulado “Programación fetal, modificaciones epigenéticas y maltrato intrauterino”. En el desarrollo de su ponencia manifestó que existen cambios epigenéticos que resultan desfavorables en el epigenoma, determinando anomalías en el desarrollo fetal que se manifiestan en la edad adulta como enfermedades crónicas, incluyendo cambios permanentes de la función de los tejidos tanto hormonales como celulares. El trabajo se plantea como objetivo describir las consecuencias pediátricas en la programación fetal y las modificaciones epigenéticas ocasionadas por el maltrato intrauterino (MIU). Dentro de los métodos identifica que se trata de un estudio observacional, descriptivo y longitudinal, en 60 hijos de gestantes sometidas a MIU, nacidos en centros dispensadores de salud de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, en los años 2018 al 2021, llevados por su progenitora o su representante al Hospital de Niños de Maracaibo o a un consultorio pediátrico de la localidad. Se aplicó el cuestionario de la Encuesta Nacional de violencia contra las mujeres 2003 y la Escala de Zung para la Detección de Depresión. Los resultados fueron expresados como frecuencias absoluta y porcentajes y presentados en tablas. Resultados: De las 60 madres del estudio 26 (43 %) Adolescentes; Multíparas 38 (63 %); Grado de instrucción: Primaria 21(35 %) seguido de analfabetas 16 (27 %); Condición civil: Casada: 23 (38 %); nivel económico: bajo: 22 (37 %); el inicio de la vida sexual fue a los 13 años, 11 (18 %) uso de sustancias legales o ilegales; 48(80 %) Embarazos deseados. La forma de violencia: estrés, depresión o ansiedad 28 (47 %), depresión mínima o leve en 18 (65 %), Prematuridad 15 (25 %), bajo peso al nacer 10 (17 %), Hiperactividad y Déficit de Atención 10 (17 %), Lactancia materna: No recibió 18(30 %); Si: 42(70 %), pero solo 12 (29 %) hasta los 18 meses y 30 casos antes de los 6 meses. Conclusión: La epigenética y la programación fetal están muy implícitas en el MIU y existe una relación muy evidente entre ella y la violencia, estrés y la depresión. Se abre el período de preguntas, las cuales fueron formuladas y contestadas satisfactoriamente por la recipiendaria.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN Y JURAMENTACIÓN DE LA DRA. ALBA ELIZABETH CARDOZO OROÑO COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL PARA OCUPAR EL PUESTO NÚMERO 24.

El jueves 08 de diciembre de 2022 se realizó a través de la plataforma Zoom, la Sesión Extraordinaria con el objetivo de proceder a la presentación del Trabajo de Incorporación y juramentación de la Dra. Alba Elizabeth Cardozo Oroño como Miembro Correspondiente Nacional para ocupar el Puesto número 24.

Se verifica inicialmente el quorum para abrir la sesión, posteriormente la Presidenta procedió a la Juramentación reglamentaria y luego dio la buena pro para la Presentación del Trabajo de Incorporación intitulado “La tecnología emergente: una visión en la construcción de una teoría teleo-epistémica multidimensional para la formación del nuevo cirujano general”.

Al realizar la presentación de su ponencia, establece que el propósito fundamental de esta investigación fue construir una teoría teleo-epistémica multidimensional en la formación profesional del cirujano general desde una visión tecnológica emergente. Para tal fin, se asumió el modelo Epistémico Antropológico o Humanista y el Método Hermenéutico. El escenario lo constituyó el Servicio de Cirugía III del Hospital Vargas de Caracas, mientras que los informantes o actores sociales fueron 2 docentes, 3 residentes quirúrgicos de tercer año de posgrado y dos pacientes del referido hospital. Los hallazgos obtenidos evidencian que los informantes no se sienten preparados para afrontar con éxito las intervenciones quirúrgicas mínimamente invasivas que requieren la manipulación de técnicas y equipos quirúrgicos de avanzada tecnología, por lo que requieren más formación en competencias. Sobre la base de tales hallazgos se construyó una teoría cualitativa o Theoreo fundamentada en las siguientes premisas, primero, hacer de la educación y sus procesos formativos, una respuesta social y segundo, la formación y el ejercicio profesional forman parte del mismo proceso. Emerge así la enseñanza de las técnicas laparoscópicas en biomodelos como una competencia necesaria y parte integrante del constructo teórico, para el

diseño curricular de la formación de especialistas en cirugía general. Al finalizar la presentación se abrió el período de preguntas, las cuales fueron formuladas y contestadas satisfactoriamente por la recipiendaria.

FORO “ADULTO MAYOR Y SU CALIDAD DE VIDA”

JUEVES 20 DE OCTUBRE DE 2022

Conferencia 1: Conceptos sobre envejecimiento

Ponente: Dr. Aquiles Salas (Figura 5).

Resumen

El envejecimiento es un proceso fisiológico influenciado por genética, medio ambiente social y físico, condiciones médicas y en alguna extensión por estilo de vida. Comienza en la edad de adulto, aunque para fines prácticos, es definido su comienzo a la edad de 65 años.

La Organización Mundial de la Salud define envejecimiento satisfactorio o saludable, desarrollar y mantener la capacidad funcional que habilita el bienestar en la edad anciana, aunque esto no necesariamente es el resultado más común o típico del envejecimiento.

La habilidad funcional permite a la persona a ser o hacer lo que valoran, incluye necesidades básicas, aprender, crecer y hacer decisiones, mantener la movilidad, construir y mantener relaciones y contribuir a la sociedad. La capacidad funcional está formada por interacciones entre la capacidad intrínseca (incluye, capacidades mentales y físicas) y características ambientales (aquellas relacionadas al hogar, comunidad y la sociedad como un todo). Actualmente no existe una definición universal de envejecimiento satisfactorio; existen modelos para su interpretación o estudio, desde los más antiguos, modelos biomédicos con base en presencia o ausencia de enfermedades crónicas y reducción de factores de riesgo, y los modelos más recientes que sugieren el abordaje con base a dos factores: criterios objetivos de habilidades funcionales, dolor y condiciones de salud, y criterios subjetivos

de calidad de vida percibida y opinión personal de envejecimiento.

Para los clínicos, diferenciar entre lo normal o esperado del proceso de envejecimiento de lo que es un síntoma o signo de enfermedad, puede ser difícil; algunas condiciones como la declinación cognitiva o la artritis son comunes, pero no saludables. En general, el envejecimiento disminuye la reserva de los órganos (estructural y funcional) y mecanismos homeostáticos para resistir enfermedades: sin embargo, hay variabilidad individual en la aparición y extensión de los cambios.



Figura 5. Dr. Aquiles Salas.

Conferencia 2: Adulto mayor y su calidad de vida

Ponente: Dra. Alcida Josefina Pérez de Velásquez

Resumen

El trabajo señala a grandes rasgos lo que es el adulto mayor, grupo etario de personas mayores de 60 años. Describe el envejecimiento, el envejecimiento saludable y como este se logra al sobrepasar los diferentes obstáculos que impiden el mantenimiento de un estado de salud aceptable en los adultos mayores, independientes y activos

en los diferentes ambientes y situaciones que le toca vivir. El envejecer no es enfermedad ni discapacidad, es vulnerabilidad, plagado de miedos, inactividad y aislamiento cuando se pierde el control y manejo adecuado de diferentes situaciones en la vida, y limita las relaciones con los demás. Muestra la necesidad de que familia, comunidad y gobiernos se responsabilicen en la aplicación de medidas que mantengan al adulto mayor con bienestar a pesar de las limitaciones que la edad fisiológicamente produce. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) decretó la década que estamos viviendo (2021 – 2030), la década del envejecimiento saludable en las américas, donde el lema añadir años a la vida, es el que impera para impulsar el desarrollo de acciones tendientes a prevenir la discapacidad en los adultos mayores con acciones a nivel gubernamental, descartando el papel pasivo de los ancianos; teniendo el apoyo de las instituciones y sociedades científicas y desarrollando tecnología adecuada para el mantenimiento de la independencia e integración social. En 2011, se planteó el termino Sexalescencia, que señala el hecho que la población de más de sesenta años presenta una calidad de vida que le permite desempeñarse como cualquier persona dentro de la sociedad, trabajando, cuidando, colaborando con la familia y compartiendo con ella su vida. Las personas mayores sanas e independientes contribuyen al bienestar de la familia y la comunidad y constituye un mito presentarlas como receptoras pasivas de servicios sociales o de salud.

Conferencia 3: Personas Adultos Mayores (mayores de 64 años de edad). Comportamiento de la Mortalidad. Venezuela 2000-2017.

Ponente: Dr. José Jesús Chique Gamboa

Resumen

Según ha reportado las Organización de las Naciones Unidas (Informe ONU75), en la actualidad, en el mundo, las personas mayores (65 años y más), constituyen el grupo de edad que crece más rápidamente, superando en número al grupo de los niños (menores de 5 años) (2018) y con tendencia a superar al grupo de adolescentes y jóvenes (15-24 años) para el año

2050. Adicionalmente, se registra el aumento de la esperanza de vida. Tales tendencias, tendrán un gran impacto en los programas sociales y de atención. Además, se torna necesario la revisión del papel de las personas de este grupo de edad, en los ámbitos social, laboral y económico. Estas tendencias descritas, tienen una aproximación similar, según los registros y proyecciones de población publicados por el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) para los dos últimos censos de Población y Vivienda (2001, 2011). Es el interés general de esta revisión caracterizar el comportamiento de la mortalidad en las personas del grupo de edad de 65 años y más años, en la República Bolivariana de Venezuela, en el lapso de los últimos diecisiete años (2000-2016), tomando como referencia las estadísticas de mortalidad, publicadas oficialmente por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Con ello, nos aproximaremos al comportamiento de esta mortalidad, tomando en consideración, las diez primeras causas de defunción, según sub-grupos de edad y sexo. A partir de estos datos, se harán algunas presunciones sobre la morbilidad y la discapacidad/funcionamiento en este grupo de edad.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión ordinaria del jueves 29 de septiembre de 2022

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: ¿Que es la viruela del mono (monkeypox) y como evitar que se convierta en un nuevo problema de salud pública en Venezuela?

Ponente: Dr. José Esparza Bracho (Figura 6).

Resumen

El virus de la viruela del mono (monkeypox) es un miembro del género Orthopoxvirus, que también incluye, entre otros, el virus de la viruela humana, el virus de la vaccinia, del cowpox, del horsepox y del monkeypox. Todos

estos virus producen lesiones vesiculares y la infección, o inmunización, contra uno de ellos confiere protección cruzada entre todos ellos. La vacuna que se utilizó para erradicar la viruela, oficialmente decretada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980, está basada en el virus de la vaccinia. Una vez que la viruela fue erradicada se dejó de vacunar contra esa enfermedad, y eso determinó la pérdida paulatina de la inmunidad poblacional contra todos los Orthopoxvirus, incluyendo el monkeypox.

Aunque el monkeypox fue aislado inicialmente de un mono en un laboratorio en Europa (y de allí viene su nombre), desde 1970 sabemos que es un virus endémico en ciertos países del África Central y Occidental, teniendo como su reservorio natural diferentes especies de roedores. Con la caída de la inmunidad poblacional contra los Orthopoxvirus, los casos de monkeypox en humanos comenzaron a aumentar en África, con una importante epidemia ocurrida en Nigeria en el 2017, y con exportaciones ocasionales a diferentes partes del mundo. En mayo del 2022 se detectó en Europa el presente brote internacional del monkeypox que, iniciado probablemente en Nigeria, ya se ha expandido a más de 90 países, causando más de 60 000 casos. Dos aspectos únicos de este brote es su rápida diseminación y el hecho de que la gran mayoría de los casos han ocurrido entre hombres que tienen sexo con hombres, con muchas parejas sexuales. La explicación para este comportamiento epidemiológico no es biológica sino social, con la expansión inicial de la epidemia determinada por las interconexiones globales de la población inicialmente afectada.

En Venezuela se han confirmado muy pocos casos de monkeypox, pero es previsible que la epidemia transite por tres fases: En la fase 1, correspondiente a una epidemia concentrada, la mayoría de los casos aparecerán entre hombres que tienen sexo con hombres que han adquirido el virus en el exterior. La fase 2 se caracterizará por transmisión comunitaria entre hombres que tienen sexo con hombres que no han viajado al exterior. Y en la fase 3 veremos que el brote se extiende a otras demografías, incluyendo mujeres. La Academia Nacional de Medicina ha emitido varias recomendaciones para cortar la cadena de transmisión del virus, posiblemente ahora que la epidemia en Venezuela está en su fase 1 inicial.



Figura 6. Dr. José Esparza Bracho.

Sesión ordinaria del jueves 27 de octubre de 2022

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia 1: Herramientas Avanzadas en Educación para la Salud

Ponente: Dr. Mariano Fernández.

Resumen

Según los expertos vivimos en la Sociedad de la Información y el Conocimiento, donde se impone la digitalización de toda la información existente, lo que supone la ruptura de los límites del tiempo y espacio. En medio de este contexto, la situación social producida por la pandemia nos sorprende. La epidemia de COVID-19 ocasionó una emergencia sanitaria global sin precedentes, la alta contagiosidad del SARS-CoV-2 significó un alto en la vida social de millones de personas, alterando su dinámica, con la paralización de las actividades educativas y laborales generadas por el confinamiento, sea por aislamiento o cuarentena.

Esta crisis dio un fuerte impulso para el uso de las Tecnologías de la Información y la

Comunicación (TIC) y las redes sociales en la educación y para el avance de la ciencia. Un ejemplo claro de ello fue el auge de la ciencia abierta, que permitió el acceso, de médicos y científicos de todo el mundo, a los descubrimientos y hallazgos en tiempo récord, gracias a las publicaciones previas o preprints, que fueron alojados en servidores públicos, produciendo un avance y transmisión vertiginosa de conocimientos, que colaboró en gran manera en el combate contra el COVID-19; así como la popularización de las clases vía plataformas streaming. Otro elemento de gran desarrollo son las llamadas tecnologías avanzadas, que irrumpen con fuerza en la sociedad, también apoyadas por la industria 4.0. Estas son la Realidad Virtual y Extendida, que encuentra su punto culminante en el metaverso; la Inteligencia Artificial se adentra profundamente en diversos campos de la actividad laboral, docente y científica, haciendo uso extensivo de la Big Data, y transformando las escuelas y la formación profesional de los profesionales de la medicina y de las ciencias de la salud.

Conferencia 2: En búsqueda de una Solución de Rehidratación Oral (SRO) Ideal: Desarrollo de una SRO hipotónica, con bajo sodio y glucosa, basada en glutamina Ponente: Dr. Jesús del Castillo.

Resumen

En las Diarreas secretorias, las Soluciones de Rehidratación Oral (SRO) basadas en glucosa (p.ej. SRO-OMS) funcionan adecuadamente, debido a la separación física y funcional de los mecanismos de absorción y secreción de agua y electrolitos en el intestino. Así, las pérdidas inducidas por la estimulación de la secreción pueden ser compensadas al promover la absorción de sodio/glucosa al suministrar la SRO. Sin embargo, en las Diarreas absortivas, la situación es diferente. En este caso la absorción de agua y electrolitos está disminuida por alteración transitoria de los mecanismos absortivos (p.ej. una infección viral). Si administramos una SRO basada en sodio-glucosa y sus mecanismos de absorción están afectados, estos osmolitos permanecerán en la luz intestinal, atrayendo agua y electrolitos incrementando la pérdida de estos por la diarrea.

Se han hecho grandes esfuerzos en modificar la composición de las SRO con el objetivo de mejorar su eficacia en reducir el volumen de las pérdidas hidro-electrolíticas por las heces y su efectividad en rehidratar a los pacientes afectados. Se ha probado añadir a las SRO uno o más aminoácidos, disacáridos o polímeros de azúcares, sin lograr un aumento significativo en la eficacia, al compararlas con las SRO originales. También se han probado SRO basadas en cereales, particularmente arroz, que en estudios clínicos controlados mostraron ser más eficaces que la SRO-OMS original. Este efecto es debido, no

a los ingredientes utilizados en su preparación (oligosacáridos y péptidos), sino a la menor osmolaridad de la misma. En el laboratorio de Fisiología Molecular, basados en nuestros hallazgos fisiológicos y fisiopatológicos, hemos desarrollado una SRO hipotónica, basada en glutamina (aminoácido co-transportado con sodio a nivel intestinal), con bajo contenido de sodio y glucosa, que ha mostrado en estudios clínicos pilotos, ser sustancialmente más eficiente que la SRO-OMS en recuperar el estado de euhidratación.

Rogelio Pérez D'Gregorio

ÍNDICE DE AUTORES

Abdullah BF. Ver Andriati R.	S1060	Allegrí RF. Ver Arroyo-Alvis KE.	S514
Abdullah K. Estimulación Somatosensorial del Pie Versus Tai Chi para Mejorar el Equilibrio Dinámico en Ancianos.	S107	Alvarado NC. Ver Tuta-Quintero E.	382
Abubakar A. Ver Miftahussurur M.	266	Álvarez Gómez R. Cobertura de vacunación anti-COVID-19 en un grupo de médicos gineco-obstetras de Venezuela.	S450
Acero González ÁR. Ver Salcedo Ramírez LM.	517	Álvarez-B JI. Ver Álvarez Gómez R.	S450
Acevedo Pedroza M. Procesamiento de hemocultivos positivos.	S845	Alves da Costa FA. Ver Lanz-Luces JR.	685
Acevedo-Mindiola AA. Ver Bustos-Viviescas BJ.	182	Amachuy Alaca JdeD. Ver Lanz-Luces JR.	685
Acosta Ramos AC. Ver Hernández Villadiego LK.	S664	Aminuddin A. Ver Collein I.	S981
Adi Soelistijo S. Ver Hamidah.	532	Amir H. Ver Hidayah N.	873
Adnyana IK. Ver Miftahussurur M.	266	Amir H. Ver Ikhtiar M.	721
Afiyanti Y. Ver Kurniawati W.	S1169	Amir H. Ver Patmawati TA.	753
Afrida Fauzia K, Ver Miftahussurur M.	266	Amiruddin R. Ver Pratama AP.	708
Agudelo N. Ver Rincón Álvarez E.	78	Amqam H. Ver Pratama AP.	708
Agudelo Pérez SI. Ver Díaz Quijano DM.	745	Ananditha AC. Apoyo de los padres para la independencia de los niños con retraso mental.	S164
Aguilar-Gamboa FR. El camino hacia la estacionalidad del SARS-CoV-2: Una visión de la era post pandémica.	S436	Anas M. Ver Reza Utama M.	S407
Agung Waskito L. Ver Miftahussurur M.	266	Andikawati Fitriasari A. Ver Septianingrum Y.	S299
Agus S. Ver Devianti L.	S79	Andrade-García CL. Asociación de la depresión y las conductas saludables en la adultez temprano de mexicanos.	S569
Ahmedovich Shindiev K. Ver Shahul Hameed AB.	491	Andriati R. Eficacia del módulo electrónico 3D Pageflip Professional para prevenir la recurrencia de la urolitiasis en pacientes con urolitiasis	S1060
Ainiyah N. Ver Setiyowati E.	S928	Andriati R. Ver Sari-I FP.	S944
Aisyah S. Ver Abdullah K.	S107	Andriyanto A. Ver Zakiyah A.	S974
Aji Savitri CM. Ver Ayu Rezkitha YA.	357	Anggara F. Ver Sari SM.	S1087
Aji-P TI. Ver Harmiardillah S.	S1119	Anggarani APM. Ver Abdullah K.	S107
Akmelia A. Ver Kurniawati W.	S1169	Anggereni K. Ver Suryani A.	S869
Akoit EE. Impacto de la educación para el autocontrol de la diabetes en pacientes de mediana edad con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática	S1183	Anggraini J. Ver Rohmah MK.	S1160
Al Busthomy Rofi' I AY. Ver Melizza N.	S265	Anggraini SN. El efecto de la terapia de relajación muscular progresiva sobre la ansiedad de los pacientes de hemodiálisis en Pekanbaru, Indonesia	S1081
Albornoz-Arias N. Ver Arenas-Villamizar VV.	S626	Anggreini SN. Ver Ovari I.	S990
Alemán Ortega ID. Ver Pérez Barreto ES.	S588	Anggreyni M. Ver Asman A.	S1068
Alexandrovich Sysoev P. Ver Zagidovich Vezirkhanov A.	545	Anggreyni M. Ver Rosiyana NM.	S1074
Alfianur A. Conocimiento de la COVID-19 y cumplimiento en la prevención de enfermedades en estudiantes de enfermería en Indonesia.	S316	Anifah F. Ansiedad y comportamiento de las madres que amamantan durante la pandemia de COVID-19 en Surabaya Indonesia.	S131
Ali Saiful J. Ver Supatmi S.	S184	Ansariadi. Ver Pratama AP.	708
Aliev R. Ver Shahul Hameed AB.	491		

Anwari F. Relación entre los niveles de colesterol y el comportamiento de fumar entre los fumadores activos	S1147	Bastidas A. Ver Rincón Álvarez E.	78
Anwari F. Ver Nurrosyidah IH.	S1153	Bastidas AR. Ver Ríos Barbosa F.	125
Anwari F. Ver Rohmah MK.	S1160	Bautista-Sandoval M. Hipertensión, emociones y felicidad: una breve mirada desde la biología a la Psicología Positiva.	S526
Aouad R. Ver De Izaguirre J.	S825	Bekti Prasetyo Y. Ver Melizza N.	S265
Arango Ibarra AJ. Ver Charry Borrero D.	142	Belisario I. Ver Mayora S.	85
Arenas-Villamizar VV. Resiliencia y mediación: mecanismos de resolución de conflictos familiares en tiempos de la pandemia de SARS-CoV-2.	S626	Bermúdez V. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Arévalo Peláez CE. Ver García Pacheco AV.	S734	Betty B. Subtipos similares a células madre en el cáncer de mama triple negative.	S87
Arguello-Rueda JD. Ver Hernández-Flórez N.	S743	Blandenier Bosson de Suárez CA. Dr. Manuel Velasco Pernía: un profesor universitario que deja huellas para siempre en el ámbito de la Medicina Nacional.	659
Ari Wibowo N. Ver Reliani R.	S113	Bolaño Romero MP. Ver Lambis Anaya L.	95
Arindari DR. Ver Kurnia AD.	S882	Bonilla-Cruz NJ. Bienestar psicológico y orientación al suicidio en docentes de Norte de Santander durante el confinamiento por la COVID-19.	S727
Arini D. El efecto de la aplicación de la identidad del rol materno en el desarrollo cognitivo en niños con retraso del crecimiento de 1 a 3 años en un centro de salud pública	S913	Bonilla-Cruz NJ. Ver Cudris-Torres L.	S471
Ariyanti R. El efecto del jengibre tibio en la frecuencia de náuseas y vómitos en mujeres embarazadas	S1054	Bonilla-Cruz NJ. Ver Gelvez-Gafaro LM.	S595
Arnawi FL. Ver Septianingrum Y.	S1175	Bordones de Álvarez M. Ver Álvarez Gómez R.	S450
Arrieta Acuña D. Ver Tuta-Quintero E.	404	Botero D. Ver Rincón Álvarez E.	78
Arroyo-Alvis KE. Entrenamiento cerebral con neurofeedback en pacientes con deterioro cognitivo leve: un estudio de revisión.	S514	Botero-González D. Obesidad y alteraciones en los huesos largos: Una revisión.	853
Arsanios Martin D. Ver Rincón Álvarez E.	78	Botero-Rosas DA. Ver Charry Borrero D.	142
Arsyad A. Ver Rosiyana NM.	S1074	Bravo García LY. Ver Pérez Barreto ES.	S588
Arwansyah A. Ver Farid Lewa A.	350	Bravo-Cucci S. Ver Zevallos-Cabrera P.	759
Aryati. Ver Sasono W.	602	Breidert M. Ver Toktogulova N.	772
Aryunani A. Ver Supatmi S.	S119	Briceño Rodríguez MB. Programa de intervención en salud mental durante el COVID-19 para adultos mexicanos.	
Arzuaga Mendoza M. Ver Palacios Paternina IL.	S674	Briceño-León R. COVID-19: Libertad individual y cultura de rebaño.	S336
Asfeni A. Ver Erianti S.	S1114	Budiana I. Ver Supinganto A.	S875
Asman A. Relación del cuadro de integridad de la piel en pacientes con accidente cerebrovascular con el uso de colchones antiescaras en el Hospital	S1068	Bungawati A. La relación entre el género, el nivel educativo y la edad en el estrés laboral Docentes de escuelas secundarias públicas en Indonesia.	S191
Astha Triyono E. Ver Hamidah.	532	Bustos-Viviescas BJ. Reflexión crítica sobre los términos “aeróbico y anaeróbico” utilizados en fisiología del ejercicio.	182
Astuti DP. Ver Ningsih AW.	S1133	Cabrera C. Ver Cadena L.	53
Ayu Rezkitha YA. Aproximación epigenética sobre la terapia sistémica del cáncer colorrectal: prometedor pero un largo camino por recorrer.	357	Cabrera Figallo C. Ver Martín Del Campo D.	555
Ayu Rezkitha YA. Ver Miftahussurur M.	266	Cabrera Figallo CD. Ver Cabrera Lozada C.	805
Ayu RS. Ver Lita L.	S245	Cabrera Figallo CD. Ver Gómez J.	616
Ayudytha-E AU. Ver Anggraini SN.	S1081	Cabrera Lozada C. COVID-19 y cerebro fetal: Afectación y secuelas.	805
Azhar B. Ver Rosiyana NM.	S1074	Cabrera Lozada C. Ver Díaz A.	290
Baabel Zambrano N. Ver Urdaneta JR.	643	Cabrera Lozada C. Ver Gómez J.	246
Bahamón MJ. Ver Javela JJ.	S475	Cabrera Lozada C. Ver Gómez J.	616
Barcelo Martínez EA. Ver Arroyo-Alvis KE.	S514	Cabrera Lozada C. Ver Jaramillo Díaz J.	421

ÍNDICE VOLUMEN 130

Cabrera Lozada C. Ver Martín Del Campo D.	555	TMPRSS2 en el tratamiento de pacientes con COVID-19: revisión exploratoria.	577
Cabrera Peña V. Ver Dulcey Sarmiento LA.	500	Cuartas-Montoya GP. Ver Gutierrez AM.	227
Cadena Buitrago GP. Sentido de coherencia en estudiantes de medicina en una universidad colombiana, estudio observacional.	339	Cuartas-Montoya GP. Ver Restrepo JE.	105
Cadena G. Ver Cadena L.	53	Cudris-Torres L. Investigaciones innovadoras en Psicología Clínica y de la Salud. Introducción al Suplemento.	S471
Cadena L. Valoración doppler del crecimiento intrauterino restringido: comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado.	53	Cuervo FM. Ver Rincón Álvarez E.	78
Cahyani SL. Ver Patmawati TA.	753	Cuesta-Guzmán M. Ver Javela JJ.	S475
Cahyanía FD. Ver Arini D.	S913	D'Marco L. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Caicedo-Télle V. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485	Damawiyah S. Ver Septianingrum Y.	S1175
Calderaro Di Ruggiero FJ. Ver García V.	879	Damawiyah S. Ver Setiyowati E.	S928
Caltagirone R. Ver Dulcey Sarmiento LA.	500	Danal PH. Ver Wea LD.	S1101
Cancio Mozo GI. Ver Pérez Barreto ES.	S588	Darni D. Ver Tukan RA.	S276
Cárdenas P. Ver Romo Castillo H.	S362	Daroini D. Ver Mukarromah N.	S176
Carrillo-Sierra SM. Propiedades psicométricas del cuestionario de inclusión educativa (CIE) para contextos universitarios.	S577	De Izaguirre J. Hemocultivo: transporte, conservación, recepción, criterios de rechazo y bioseguridad.	S825
Carrillo-Sierra SM. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485	De La Hoz-Granadillo EJ. Ver Navarro-Obeid JE.	304
Carrión-Nessi FS. Ver Marcano-Rojas MV.	114	De la Rosa M. Ver Rathe M.	S382
Castro A. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	De La Rosa-Balseiro M. Relación entre el desarrollo de la alimentación y alteraciones en la motricidad orofacial.	S485
Castro Jurado E. Ansiedad, calidad del sueño y estrés en estudiantes universitarios durante el confinamiento por COVID-19.	S700	de Lima M. Sin depresión para mi viejo corazón, antes y después del evento.	135
Castro Muñoz JA. Ver Gómez-Acosta A.	66	De Sanctis CV. Ver Garmendia JV.	817
Cataño-Rendón OF. Ver Gutierrez AM.	227	De Sanctis JB. Ver Garmendia JV.	817
Catur Prasetya E. Ver Reza Utama M.	S407	De Sanctis JB. Ver Mayora S.	85
Cervantes-Rebolledo C. Ver Mejía-Argueta EL.	323	De Sanctis JB. Ver Medina C.	524
Céspedes-Martínez J. Ver Zevallos-Cabrera P.	759	De Sousa-F A. Fístula de líquido cefalorraquídeo post hisopado nasal para diagnóstico de COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la literatura.	886
Cevallos González JL. Ver Rojas Malpica C.	S399	Delyuzar D. Asociación entre las características citológicas de la linfadenitis tuberculosa y los niveles de CD4.	S56
Chacín M. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	Delyuzar D. Ver Betty B.	S87
Chairany Siregar N. Ver Laksmi LI.	S60	Delyuzar D. Ver Fadhilaturrehmi F.	S31
Chaparro-Suárez Y. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	Deswani Sitorus ER. Ver Lumongga F.	S68
Charry Borrero D. Dispositivos de retroalimentación en tiempo real para evaluar la calidad de las compresiones torácicas en maniqués de práctica: una revisión sistemática exploratoria.	142	Devianti L. La correlación entre el estado de mutación KRAS/NRAS y algunos factores pronósticos clinicopatológicos del carcinoma colorrectal.	S79
Chidiak Tawil M. Ver García V.	879	Devis Y. Ver Renaldi R.	S1046
Collazos Bahamon E. Ver Charry Borrero D.	142	Dewi YS. Ver Akoit EE.	S1183
Collazos Bahamon E. Ver Tuta-Quintero E.	382	Diah Rahmawati L. Ver Ayu Rezkitha YA.	357
Collazos Bahamon E. Ver Tuta-Quintero E.	404	Díaz A. Morbilidad materna extrema: algoritmo de conducta.	290
Collein I. Experiencia de la comunidad de Kaili en la reducción del dolor y la inflamación a causa de la enfermedad de la filariasis	S981	Díaz Gómez EF. Ver Díaz Quijano DM.	745
Contreras-Acosta B. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485	Díaz Quijano DM. Experiencias de las madres en	
Cordero-Galindo KD. Ver Rincón Ramón JM.	S644		
Coronado Sarmiento J. Ver Charry Borrero D.	142		
Cruz Mosquera FE. Inhibidores de la			

el proceso de alimentación con leche humana de recién nacidos en la unidad neonatal.	745	General Regional De Daya, Makassar.	696
Díaz Quijano DM. Ver Cadena Buitrago GP.	339	Eka AR. Experiencia en vivo de personas con diabetes mellitus sobre el autocontrol durante el COVID-19 en un área remota de Indonesia	S1094
Díaz Quijano DM. Ver Salcedo Ramírez LM.	517	Eka Rachman B. Ver Miftahussurur M.	266
Díaz Sánchez E. Malestar psicológico y consumismo económico en adulto emergentes de México.		Eka-S EO. Ver Nurrosyidah IH.	S1153
Díaz-Camargo E. Ver Ramos Montejó AM.	S692	Ekawati H. Ver Noviana U.	S292
Díaz-Camargo EA. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	Ekawati NP. Teratoma ovárico inmaduro en mujeres jóvenes: informes de dos casos y revisión de la literatura.	S7
Díaz-Silva VH. Ver Silva Fiestas J.	730	Ekawati NP. Ver Mahendra Dewi I.	S15
Diego Rivera-Porras. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485	Ekawati NP. Ver Mahendra Dewi IG.	S42
Dimas D. Ver Anwari F.	S1147	Ennimay E. La relación entre la carga de trabajo y el desempeño de las enfermeras en la realización de cuidados de enfermería en pacientes hospitalizados, Provincia De Riau, Indonesia	S1031
Djajakusli R. Ver Efendy A.	696	Erianti S. La correlación entre la jornada de trabajo y la motivación del enfermero en la implementación de entrega en la sala de documentación quirúrgica	S1114
Djuwadi G. Terapia del entorno basada en la influencia de la virtud local en la aceptación de la comunidad en pacientes con trastornos mentales posteriores a la restricción en el hogar	S921	Escobar Guzman CA. Ver de Lima M.	135
Doohan D. Ver Miftahussurur M.	266	Escobar Guzman LF. Ver de Lima M.	135
Doondori AK. Ver Patmawati TA.	753	Escobar Guzmán LF. Ver Lanz-Luces JR.	685
Drummond-Suinaga T. Lectura interpretada del antibiograma.	S856	Escobar-Gutiérrez GM. Una aproximación teórica de la educación infantil y su relación con el desarrollo emocional en la primera infancia.	S768
Dulcey Sarmiento LA. Incidencia y papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 ingresados a un hospital de Latinoamérica, seguimiento de julio 2020 enero 2021.	500	Escobar-Gutiérrez GM. Ver Torres-Rojas IS.	S756
Duran P. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	Escobedo-de la Peña J. Ver Velázquez-Ordoñez AJ.	237
Durry MF. Tumor neuroendocrino bien diferenciado del apéndice.	S64	Espinosa-Mejía R. Manejo quirúrgico de la insuficiencia cardíaca crónica terminal: Experiencia del trasplante cardíaco en Venezuela.	848
Duván Montes-Rojanos. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485	Estrada Araoz EG. Capital psicológico y estrés académico en estudiantes de enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19.	737
Dwi Kurnia A. Ver Masruroh NL.	S216	Fadhilaturrahmi F. Carcinoma adenocarcinoso de cuello uterino en mujer de 48 años: reporte de un caso.	S26
Dwi Kurnia A. Ver Melizza N.	S265	Fadhilaturrahmi F. Carcinoma secretor de mama en mujer de 24 años: reporte de un caso.	S31
Dwidiyanti M. Aumentar la religiosidad y la resiliencia de los adolescentes a través de la conciencia espiritual islámica.	S206	Fadhlika NK. Ver Rohmawati DL.	S905
López-Loyo ES. La Gaceta Médica de Caracas: una publicación biomédica que se fortalece con el tiempo.	681	Fahlepi R. Ver Renaldi R.	S1046
Edwin LJ. Ver Loho LL.	S23	Fahmi Pamungkas AY. Ver Dwidiyanti M.	S206
Efendi F. Investigación Innovadora en Medicina y Ciencias de la Salud para dar Respuesta a los Retos de la Salud.	S1	Faneite P. Ver Cabrera Lozada C.	805
Efendi F. La intersección de la pandemia de COVID-19 y la salud de la población	S867	Faneite P. Ver Díaz A.	290
Efendi F. Ver Akoit EE.	S1183	Faneite P. Ver Gómez J.	246
Efendi F. Ver Rohita T.	S1205	Faneite P. Ver Gómez J.	616
Efendi F. Ver Safaah N.	S1019	Faneite P. Ver Jaramillo Díaz J.	421
Efendy A. Implementación de la gestión de seguridad y salud ocupacional para el estrés laboral entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19 en el Hospital			

ÍNDICE VOLUMEN 130

Faneite P. Ver Martín Del Campo D.	555	vasopresina en choque séptico. Reporte de caso y revisión de literatura.	158
Farid Lewa A. Efecto de la intervención basada en video del conocimiento nutricional de mujeres embarazadas en los primeros 1 000 días de vida en Banggai Regency.	350	García V. Carcinosarcoma: Tumor Mülleriano mixto maligno de cuello uterino. Reporte de caso.	879
Fariday-D C. Ver Eka AR.	S1094	García Yerena CE. Ver Bustos-Viviescas BJ.	182
Faridi F. Ver Prasetyo YB.	S1011	Garmendia JV. Inmunodeficiencia y autoinmunidad en pacientes con la infección por COVID-19. Dos caras de una misma moneda.	817
Fatimah F. Síntesis de nanopartículas de manganeso de extracto de té Oolong mediante el método de sonicación para un medio de contraste oral natural en colangiopancreatografía por resonancia magnética	S936	Garrido Raad DR. Ver Lotero Vasquez DF.	781
Febrianti ED. Ver Rohmah MK.	S1160	Gelvez-Gafaro LM. Factores de riesgo psicosocial asociados al suicidio en jóvenes y adolescentes: una revisión sistemática.	S595
Febrianti S. Ver Ariyanti R.	S1054	Ghufon M. Relación de la bupivacaína y la ropivacaína con la suavidad de la leche materna en pacientes de la maternidad.	9
Ferial L. Ver Suryani A.	S869	Giraldo-Cardona MT. Ver Niño-Vega JA.	S618
Fernández-Morales FH. Ver Niño-Vega JA.	S618	Gómez Ayala J. Ver Charry Borrero D.	142
Fernández-Silano M. In Memoriam: Manuel Velasco, Leopoldo Briceño-Iragorry.	S328	Gómez CA. Ver Charry Borrero D.	142
Fernández-Silano M. Ver González-R MJ.	S323	Gómez Caicedo JD. Ver Cruz Mosquera FE.	577
Fernández-Silano M. Ver Sánchez Gómez S.	S423	Gómez Contreras MC. Ver Charry Borrero D.	142
Feronika Durry M. Ver Loho LL.	S23	Gómez J. Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico fetal extendido.	246
Fibriansari RD. Ver Widianto EP.	S921	Gómez J. Ver Cabrera Lozada C.	805
Firdausi F. Ver Isnuwardana R.	27	Gómez J. Ver Cadena L.	53
Fitrah Ningtyas S. Ver Probowati R.	S308	Gómez J. Ver Díaz A.	290
Fitri DE. Ver Anggraini SN.	S1081	Gómez J. Ver Jaramillo Díaz J.	421
Fitriasari A. Ver Septianingrum Y.	S1175	Gómez J. Ver Martín Del Campo D.	555
Flores-Barrios VA. Ver Marcano-Rojas MV.	114	Gómez J. Viruela símica y embarazo: Revisión.	616
Flores-Merino M. Ver Mejía-Argueta EL.	323	Gómez Torres HD. Ver Bonilla-Cruz NJ.	S727
Fonseca NY. Ver Ramos Montejo AM.	S692	Gómez-Acosta A. Conocimientos, comportamientos y variables psicológicas preventivas del COVID-19 en una muestra colombiana.	66
Forero-Meza MF. Ver Hernández-Flórez N.	791	González López CA. Ver García Regalado J.	158
Forgiony-Santos J. Ver Carrillo-Sierra SM.	S577	González-Inciarte ME. Certificación o recertificación de competencias en medicina intensiva.	170
Freytez J. Ver García V.	879	González-Lugo OC. Ver Marcano-Rojas MV.	114
Fuentes-Barahona IC. Ver Zambrano LI.	S370	Gonzalez-Martelo VE. Ver Hernández-Flórez N.	791
Gabaldón AJ. ¿Y después de la pandemia?	S332	González-Martelo VE. Ver Hernández-Flórez N.	S743
Gagikovich Makinyan L. Ver Shahul Hameed AB.	491	González-R MJ. Cobertura de vacunación contra el COVID-19 auto informada en Venezuela: Resultados de las encuestas nacionales por muestreo (junio-diciembre de 2021).	S459
Galeas-Torre MK. Ver Román-Lazarte V.	481	González-R MJ. Éxitos y fracasos de las políticas en las vacunas contra la COVID-19 en países Latinoamericanos.	S351
Galíndez-Landaeta ME. Ver Drummond-Suinaga T.	S856	González-R MJ. Retos ante los efectos de la pandemia de COVID-19: Introducción al suplemento.	S323
Galuh Winata S. Ver Supatmi S.	S184	Grunauer M. Ver Romo Castillo H.	S362
Garcés-Bolaños YS. Ver Torres-Rojas IS.	S779		
García A. Ver Garmendia JV.	817		
García A. Ver Mayora S.	85		
García A. Ver Medina C.	524		
García de Insausti CL. A propósito de la Hemofilia. ¡Tanto sufrimiento merece un final ético!	178		
García Espitia E. Ver Charry Borrero D.	142		
García F. Ver Cadena L.	53		
García Oronoz G. Ver De Izaguirre J.	S825		
García Pacheco AV. El tratamiento farmacológico de la obesidad: Una perspectiva histórica.	S734		

Guerra Sierra BE. Ver Lora Carrillo LJ.	S654	de la literatura: promoción de la salud	
Guerrero M. Ver Mayora S.	85	mental en las organizaciones durante la	
Gutiérrez AM. Percepción de salud		pandemia por COVID-19.	S664
general, estrés y condiciones socio-		Hernández Villadiego LK. Ver Palacios	
laborales en personal de enfermería		Paternina IL.	S674
en Colombia durante la pandemia.	227	Hernández-Flórez N. Cardiopatías congénitas	
Gutiérrez Londoño F. Ver Ríos Barbosa F.	125	y su relación con los trastornos del	
Gutiérrez Suárez CA. Ver Rincón Ramón JM.	S644	neurodesarrollo en población infantil:	
Gutiérrez-García RA. Ver Andrade-García CL.	S569	revisión sistemática de literatura.	791
Gutiérrez-García RA. Ver Briceño Rodríguez MB.	S540	Hernández-Flórez N. Factores psicológicos	
Gutiérrez-García RA. Ver Díaz Sánchez E.	S550	de la disforia de género en adolescentes:	
Gutiérrez-García RA. Ver Hidalgo Espinoza E.	S558	Una revisión sistemática.	S743
Guzmán H. Conceptualización del fenómeno		Hernández-Rincón E. Ver Tuta-Quintero E.	404
migratorio y su aporte a la Psicología.	S706	Herniwanti H. Ver Purnawati Rahayu E.	S225
Hadi M. Ver Rohita T.	S1205	Hidalgo Espinoza E. Ansiedad y depresión	
Hadi Saputro S. Ver Marini G.	S169	en estudiantes de Psicología: un estudio de	
Hadiputra Sunarpo J. Ver Sanjaya A.	S198	la región Bajío de México.	S558
Hadisaputro S. Ver Maftuchul Huda M.	S257	Hidaya N. Ver Ose MI.	S251
Hajduch M. Ver Garmendia JV.	817	Hidayah N. Modelo de telesalud para	
Hamid A. Ver Lita L.	S245	mejorar el servicio de salud durante la	
Hamidah. Tendencias de los niveles		pandemia de COVID-19.	873
de electrolitos séricos hacia las tasas de		Hidayah-O N. Ver Ennimay E.	S1031
gravedad en pacientes con COVID-19 con		Hidayani Saragih R. Ver Delyuzar D.	S56
comorbilidad de diabetes mellitus tipo 2 en		Hidayanty H. Ver Efendy A.	696
el Hospital Dr. Soetomo Surabaya.	532	Hidayati N. Ver Harmiardillah S.	S1119
Handayani F. Ver Ose MI.	S251	Hikmatul Qowi N. Ver Lestari TP.	S285
Handi H. Ver Ningsih OS.	S1108	Hurtado-Echeverri J. Ver Gutierrez AM.	227
Hanistya R. Análisis fitoquímico y actividades		Hustina Rachman P. Ver Miftahussurur M.	266
antioxidantes utilizando el ensayo DPPH		I'tishom R. Ver Ayu Rezkitha YA.	357
(1,1-difenil-2-picrilhidrazina) de <i>Averrhoa</i>		Ibañez-Rodríguez J. Nivel de conocimiento del	
<i>Bilimbi L.</i> que crece en Indonesia.	S125	médico "serums" sobre el dominio académico,	
Hanistya R. Ver Rullyansyah S.	S143	diagnóstico y técnico para la prevención	
Hantoro RT. Ver Rohmawati DL.	S905	temprana del cáncer de cuello uterino.	508
Harahap J. Ver Lumongga F.	S68	Ikhtiar M. Niveles de metales pesados de	
Harmiardillah S. Correlación entre la		plomo y cadmio en el pez Baronang del sur	
conducta de violencia verbal parental y la		de Sulawesi, Indonesia.	721
agresividad de los adolescentes	S1119	Ilyas S. Ver Laksmi LI.	S60
Harmiardillah S. Ver Lestari TP.	S285	Inawati I. Ver Sanjaya A.	S198
Hasanah I. Ver Rohita T.	S1126	Indarty A. Ver Efendy A.	696
Hasanah I. Ver Rohita T.	S1205	Indra Alfaray R. Ver Miftahussurur M.	266
Hasanah U. Ver Ananditha AC.	S164	Indra RL. Ver Sari SM.	S1087
Hasina SN. Ver Septianingrum Y.	S1175	Indrayani Maker LPI. Ver Mahendra Dewi IG.	S42
Hasinuddin M. Ver Noviana U.	S292	Inge Lusida M. Ver Ayu Rezkitha YA.	357
Hasinuddin M. Ver Zainiyah H.	S231	Insani Latif A. Ver Hidayah N.	873
Hatmanti MN. Ver Septianingrum Y.	S1175	Intan A. Ver Sanjaya A.	S198
Hayati YS. Ver Setiowati CI.	S896	Ishartadiati K. Ver Sanjaya A.	S198
Henríquez-Márquez KI. Ver Zambrano LI.	S370	Ismaya NA. Ver Sari-I FP.	S944
Hepilita Y. Ver Eka AR.	S1094	Isnoviana M. Ver Sanjaya A.	S198
Herawati Susanti E. Ver Marini G.	S169	Isnuwardana R. Terapia de plasma de convalecientes	
Herazo Chamorro MI. Ver Pérez Barreto ES.	S588	en pacientes graves con COVID-19 en	
Hernández Villadiego LK. Revisión sistemática		el hospital público regional del norte de	

ÍNDICE VOLUMEN 130

Kalimantan: análisis de supervivencia.	27	Lara D. Ver Díaz A.	290
Iswa Rahman T. Ver Isnuwardana R.	27	Lara E. Ver Guzmán H.	S706
Iwa KR. Ver Eka AR.	S1094	Latorre Yáñez JD. Ver Bonilla-Cruz NJ.	S727
Jaimes-Duarte EB. Ver Páez-Ruiz V.	831	Lenggogeni DP. Restricciones e impactos percibidos de las experiencias de aprendizaje en línea de los estudiantes universitarios de Indonesia durante el COVID-19	S957
Jaramillo Díaz J. Esclerosis tuberosa cardíaca fetal: diagnóstico antenatal de un caso.	421	León Blanco DA. Ver Torres-Rojas IS.	S779
Javela JJ. Agresión y violencia en adolescentes en el contexto Iberoamericano, una revisión sistemática.	S475	Lesmana H. Ver Tukan RA.	S276
Jiménez Zeas FP. Ver Vizueta Sánchez AS.	862	Lestari RF. La eficacia de la terapia de la risa mediante el uso de medios de video Wayang Kulit (Títeres de sombra) para reducir la ansiedad de los ancianos durante la pandemia de COVID-19.	S271
Juli Sumadi IW. Ver Ekawati NP.	S7	Lestari RF. Ver Ennimay E.	S1031
Juliasih NN. Ver Setiyowati E.	S928	Lestari RF. Ver Sari SM.	S1087
Kaluku S. Ver Rosiyana NM.	S1074	Lestari TP. Hoja de trabajo de enfermería clínica: Formulario de evaluación basado en estándares de diagnóstico de enfermería de Indonesia como medio de aprendizaje en línea de la práctica clínica de enfermería.	S285
Karim Parinding AA. Ver Isnuwardana R.	27	Lestari TP. Ver Harmiardillah S.	S1119
Kazieva A. Ver Toktogulova N.	772	Levani Y. Evaluación de la satisfacción de los estudiantes de medicina con el aprendizaje en línea total durante la pandemia COVID-19.	S417
Kemala RR. Comparación del conocimiento de las madres con niños pequeños con retraso del crecimiento y con retraso del crecimiento severo antes y después de la educación con lluvia de ideas y métodos audiovisuales.	S890	Lewi Santoso A. Ver Sanjaya A.	S198
Khariani ZR. Ver Ariyanti R.	S1054	Lhoeste-Charris A. Ver Hernández-Flórez N.	791
Khomsan A. Ver Miftahussurur M.	266	Lhoeste-Charris Á. Ver Hernández-Flórez N.	S743
Klau IC. Ver Ningsih AW.	S1133	Lintong PM. Ver Durry MF.	S64
Klimenko O. Ver Hernández-Flórez N.	791	Lita L. Un estudio comparativo de la soledad en adultos mayores basado en el lugar de residencia en Indonesia.	S245
Komariyah S. Ver Ningsih AW.	S1133	Lita L. Ver Anggraini SN.	S1081
Korzhenkov NP. Ver Osadchuk MA.	276	Lita L. Ver Renaldi R.	S1046
Kristan. Ver Hidayah N.	873	Loho LL. Ameboma del Colon Ascendente.	S23
Kristiana T. Ver Winarti NW.	S49	López MG. Hemocultivo: fase pre-analítica.	S808
Kuntarti K. Ver Rohita T.	S1126	López Zuleta M. Ver Tuta-Quintero E.	404
Kurnia AD. Autoeficacia y comportamiento de prevención de COVID-19 entre adolescentes: Un estudio transversal	S882	López-Loyo ES. El año 2022 inicia entre retos de consolidación de la lucha contra la pandemia y la llegada de la guerra por la absurda invasión a un país soberano. Al parecer ya nada será igual.	1
Kurniawati W. Apoyo familiar y apoyo de pares relacionado con la actividad física de los futuros novios	S1169	López-Loyo ES. La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años.	189,449,669,893
Kusbiantoro D. Ver Harmiardillah S.	S1119	López-Loyo ES. La viruela del mono: un nuevo desafío para la Salud Pública Internacional.	211
Lailatul Masruroh N. Ver Melizza N.	S265	López-Loyo ES. Los retos de la humanidad una vez superada la pandemia.	469
Laksmi LI. Punto de corte del marcador de proliferación Ki-67 en la diferenciación de lesiones prostáticas premalignas y malignas.	S60	López-Loyo ES. Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas.	195,454,674,899
Laksmi LI. Ver Fadhilaturrehmi F.	S26	Lora Carrillo LJ. Efectos psicológicos asociados al aislamiento preventivo por COVID-19 en	
Lambis Anaya L. Factores sociodemográficos, psicosociales y calidad de vida de mujeres afrocolombianas víctimas del conflicto armado en Colombia.	95		
Lanz-Luces JR. Índice electrocardiográfico en la dilatación de la raíz aórtica e hipertrofia ventricular y una medida derivada del grosor de la pared torácica basada en Phi.	685		
Lanz-Luces JR. Ver de Lima M.	135		
Lanz-Souquet JD. Ver de Lima M.	135		

la primera infancia en Colombia.	S654	Marino J González-R. Ver Fernández-Silano M.	S328
Lotero Vasquez DF. Seguridad y salud en el trabajo, perspectivas metodológicas de investigación.	781	Martín Del Campo D. COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal.	555
Lozada Martinez ID. Ver Lambis Anaya L.	95	Martín Del Campo D. Ver Cabrera Lozada C.	805
Lumonga F. Correlación de la expresión de Her-2 con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama ductal invasivo.	S68	Martín Del Campo D. Ver Gómez J.	616
Lupi Acevedo YA. Ver Urbina-Medina H.	S795	Martínez Pantoja AC. Ver García Regalado J.	158
Lutfil Yumni F. Ver Supatmi S.	S184	Martínez W. Ver Mayora S.	85
Luthfil Yumni F. Ver Supatmi S.	S119	Martínez-Gómez I. Ver Hernández-Flórez N.	S743
Ma'rifah U. Ver Anifah F.	S131	Martínez-Millán AS. Correlación entre el proceso migratorio de médicos especialistas venezolanos (2000-2020) y las teorías de migración humana.	35
Maftuchul Huda M. Combinación de silenciador de bandeja de huevos y relajación progresiva para superar los trastornos auditivos comunitarios en ambientes de ruido de tren en Indonesia.	S257	Martínez-Suárez PC. Ver Torres-Criollo LM.	S393
Magfirah Supu N. Ver Hidayah N.	873	Martining-W E. Ver Septianingrum Y.	S1175
Mago de Querales H. Procesamiento de hemocultivos.	S836	Martining-W E. Ver Setiyowati E.	S928
Mahastuti NM. Ver Ekawati NP.	S7	Maryani F. Ver Suryani A.	S869
Mahendra Dewi I. Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado: reporte de un caso.	S15	Masni. Ver Pratama AP.	708
Mahendra Dewi IG. Carcinoma de células claras de endometrio: reporte de un caso.	S42	Masruroh NL. Conocimientos, Actitudes y Comportamientos de los Oficinistas sobre la Prevención de la COVID-19.	S216
Mahendra Dewi IG. Timoma tipo A en un varón de 56 años: reporte de un caso.	S36	Masruroh NL. Ver Kurnia AD.	S882
Mahmud UN. Ver Ikhtiar M.	721	Masruroh NL. Ver Prasetyo YB.	S1011
Mahmudah M. Ver Arini D.	S913	Mateo Roa González J. Ver Charry Borrero D.	142
Maikel. Ver Isnuwardana R.	27	Matongka YH. Ver Asman A.	S1068
Maimuna S. Ver Widarti L.	S997	Maulana MH. Ver Prasetyo YB.	S1011
Maisyaroh A. Ver Widiyanto EP.	S921	Maulahela H. Ver Miftahussurur M.	266
Maldonado Calderón MJ. Ver Díaz Quijano DM.	745	Mawarda Hatmanti N. Ver Septianingrum Y.	S299
Malini H. Efecto del gel de Aloe vera en el proceso de cicatrización de las úlceras del pie diabético: un estudio piloto	S967	Maya Damayanti NKA. Ver Mahendra Dewi IG.	S42
Malini H. Ver Lenggogeni DP.	S957	Maya Puspita I. Ver Mardliyana NE.	S101
Manggasa DD. Ver Collein I.	S981	Mayora S. Estudio piloto: análisis y detección de anticuerpos IgM e IgG específicos contra el dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2.	85
Manjas A. Ver Devianti L.	S79	Mazzei-Strocchia E. Ver Tuta-Quintero E.	382
Marcano-Rojas MV. Patrones de multimorbilidad y factores asociados en pacientes venezolanos hospitalizados: un estudio transversal.	114	Medina C. 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.	524
Mardiyah S. Análisis de los niveles de albúmina en Pez corcho y anguila mediante el método de espectrofotometría.	S149	Medina Ortiz O. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Mardliyana NE. Una descripción general de los niveles de ansiedad en mujeres embarazadas durante la pandemia de COVID-19.	S101	Medina PL. Ver Lora Carrillo LJ.	S654
Mariati LH. Ver Eka AR.	S1094	Medina-Duarte DM. Ver Gelvez-Gafaro LM.	S595
Marini G. El patrón de ingesta de alimentos en relación con el estado nutricional de los niños en edad escolar de 6 a 12 años en el orfanato de Muhammadiyah.	S169	Medwin Lulan W. Ver Sasputra IN.	S95
		Mega-C A. Ver Anwari F.	S1147
		Mei Wulandari O. Ver Mardiyah S.	S149
		Mejía Álvarez CR. Ver Román Lazarte V.	473
		Mejía-Argueta EL. Microesferas de ruda y clavo: actividad antiamebica, hemocompatibilidad y cinética de liberación.	323
		Melizza N, Prasetyo YB. Ver Masruroh NL.	S216
		Melizza N. Conocimiento y Percepción y su	

Relación con Comportamientos Preventivos de la COVID-19 entre Estudiantes de Enfermería de Indonesia.	S265	Muñoz-Lara F. Ver Zambrano LI.	S370
Melizza N. Ver Kurnia AD.	S882	Murillo MC. Ver Cruz Mosquera FE.	577
Melizza N. Ver Prasetyo YB.	S1011	Muslihah N. Ver Setiowati CI.	S896
Mendivil Hernández PM. Ver Pérez Barreto ES.	S588	Mustika S. Ver Miftahussurur M.	266
Mercado Sarmiento D. Ver Tuta-Quintero E.	382	Muzakky F. Ver Hanistya R.	S125
Mesa-Lago C. Cómo no Manejar la Pandemia: Idiotez Irresponsable e Inequidad en EE.UU bajo Trump.	S342	Muzakky F. Ver Rullyansyah S.	S143
Metri NK. Ver Supinganto A.	S875	Nahariani P. Un análisis de la experiencia de los adultos mayores utilizando la aplicación GALASEMA	S1025
Meza Cueto L. Diferencias en los niveles de adaptación, apoyo social y funcionalidad familiar según el sexo, la edad y grado escolar de niños y adolescentes afectados por el invierno en Sucre, Colombia.	S503	Nanda Muzellina V. Ver Miftahussurur M.	266
Meza-Vides L. Ver Páez-Ruiz V.	831	Naranjo Rojas A. Ver Cruz Mosquera FE.	577
Miftahussurur M. La ingesta de macronutrientes y micronutrientes en los hábitos dietéticos contribuye a los síntomas de dispepsia en Indonesia.	266	Naranjo-Niño B. Ver Javela JJ.	S475
Miftahussurur M. Ver Ayu Rezkitha YA.	357	Nasrullah D. Ver Levani Y.	S417
Miftahussurur M. Ver Hamidah.	532	Naula Abbas P. Ver Ghufron M.	9
Mironova ED. Ver Osadchuk MA.	276	Nava M. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Molina Pérez ML. Ver Hernández Villadiego LK.	S664	Navarro Chaya HY. Ver Ramírez Vera YE.	S684
Molina Pérez ML. Ver Palacios Paternina IL.	S674	Navarro Obeid J. Ver Meza Cueto L.	S503
Moncada HO. Ver Bonilla-Cruz NJ.	S727	Navarro Villamizar D. Ver Meza Cueto L.	S503
Montalvo Aguilar ME. Ver García Regalado J.	158	Navarro-Obeid JE. Análisis de clúster y redes neuronales artificiales en la caracterización y clasificación de perfiles de salud mental positiva en situación de confinamiento por COVID-19.	304
Montealegre Montero C. Ver Tuta-Quintero E.	404	Nequiz-Avenidaño M. Ver Mejía-Argueta EL.	323
Morales-Briceño E. Ver Espinosa-Mejía R.	848	Nexans-Navas M. Ver López MG.	S808
Moreno Parra HA. Ver Dulcey Sarmiento LA.	500	Ngurah Susraini AAA. Ver Mahendra Dewi IG.	S36
Moreno-Londoño H. Ver Javela JJ.	S475	Ni Luh E. Ver Rosiyana NM.	S1074
Morillo L. Ver López MG.	S808	Ningrum WM. La efectividad y la utilidad del partograma electrónico para la atención obstétrica: Una revisión sistemática	S1215
Moya M. Mago de Querales H.	S836	Ningsih AW. Diferencias en los métodos de extracción de la actividad antidiarreica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> en frutos de banano inmaduros Kayu (<i>Musa paradisiaca</i> L. Var. Kayu)	S1133
Mua EL. Ver Asman A.	S1068	Ningsih AW. Ver Nurrosyidah IH.	S1153
Mua EL. Ver Rosiyana NM.	S1074	Ningsih AW. Ver Rohmah MK.	S1160
Mufidah A. Ver Asman A.	S1068	Ningsih OS. Factores de riesgo del aumento de la presión arterial entre los adolescentes de las zonas rurales de Indonesia	S1108
Mufidatunnisa S. Ver Nurrosyidah IH.	S1153	Ningsih OS. Ver Wea LD.	S1101
Muis M. Ver Efendy A.	696	Niño-Vega JA. Análisis de accesibilidad web a universidades colombianas bajo las pautas propuestas por la WCAG 2.1.	S618
Mujaddidah Mochtar N. Ver Ghufron M.	9	Niño-Vega JA. Ver Bonilla-Cruz NJ.	S727
Mujaddidah Mochtar N. Ver Levani Y.	S417	Niriyah S. Ver Sari SM.	S1087
Mukarromah N. Análisis cultural del cuidado de la enfermedad de la sarna basado en la teoría del amanecer del modelo de Leininger.	S176	Noguera L. Ver Jaramillo Díaz J.	421
Mukarromah N. El efecto de administrar una compresa caliente para atenuar los escalofríos en pacientes posoperados después de una cesárea en la sala de recuperación.	S156	Noor NN. Ver Pratama AP.	708
Muliani M. Ver Farid Lewa A.	350	Norabuena-Robles M. Ver Zevallos-Cabrera P.	759
Munif B. Ver Dwidiyanti M.	S206	Noviana I. Ver Nahariani P.	S1025
Muñoz-Galíndez E. Torres-Rojas IS.	S756	Noviana U. Promoción de la salud de las familias y docentes de educación infantil en la mejora de la cognición, compromiso y	
Muñoz-Galíndez E. Ver Escobar-Gutiérrez GM.	S768		

comportamiento para prevenir la transmisión de la COVID-19 en niños.	S292	Ospina-Bran ZE. Ver Restrepo JE.	105
Novita R. Ver Ovari I.	S990	Ospina-Sánchez DJ. Ver Javela JJ.	S475
Núñez Tamayo EJ. Contenido de frascos y métodos para realizar Hemocultivos.	S830	Ovari I. Conocimiento y confianza en la disponibilidad de servicios de consejería y pruebas voluntarias (VCT) relacionadas con la utilización de servicios de VCT de masculinos que tienen sexo con la comunidad masculina	S990
Núñez-Troconis J. Síndrome Premenstrual y Desórdenes Disfóricos Premenstruales: Una Revisión Narrativa de la Etiología, Fisiopatología y Diagnóstico.	586	Ovari, I. Ver Anggraini SN.	S1081
Nurdianto AR. Ver Rohmah MK.	S1160	Páez-Ruiz V. Sangre, incompatibilidad y audición-	831
Nurdianto RA. Ver Anwari F.	S1147	Palacio Sañudo J. Ver Meza Cueto L.	S503
Nurhafiza CS. Ver Erianti S.	S1114	Palacios Paternina IL. Perspectivas y evaluación del riesgo psicosocial en América Latina: una revisión sistémica de la literatura.	S674
Nurjaya N. Ver Farid Lewa A.	350	Palacios Paternina IL. Ver Hernández Villadiego LK.	S664
Nurkholi D. Ver Rohita T.	S1126	Parales Strauch RG. Ver Dulcey Sarmiento LA.	500
Nurkholik D. Ver Rohita T.	S1205	Paramitasari A. Ver Levani Y.	S417
Nurlisis N. Ver Yunita J.	S237	Parra H. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Nurrosyidah IH. Actividad antibacteriana del tubérculo de Bidara Upas de Indonesia (<i>Merremia Mammosa L.</i>) contra bacterias patógenas	S1153	Parra Izquierdo V. Ver Rincón Álvarez E.	78
Nurrosyidah IH. Ver Anwari F.	S1147	Patiño Guerrero D. Ver Castro Jurado E.	S700
Nursalam N. Ver Arini D.	S913	Patmawati TA. Actitud y comunicación de los enfermeros acerca el reporte de incidencias sobre la cultura de seguridad del paciente en el Hospital General Regional Ende.	753
Nursalam N. Ver Rohita T.	S1126	Paulino I. Ver Rathe M.	S382
Nursalam N. Ver Rohita T.	S1205	Pemiluwati T. Ver Masruroh NL.	S216
Nurwasis. Ver Sasono W.	602	Pérez Barreto ES. Caracterización tipológica de abusadores sexuales infantiles a partir de expedientes judiciales.	S588
Nurwiyeeni N. Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma de ovario: reporte de un caso raro y revisión de la literatura.	S3	Pérez D' Gregorio R. Índice Volumen 130.	909
Nyoman Wibawa ID. Ver Miftahussurur M.	266	Pérez De La Cruz SR. Ver Ramos Montejo AM.	S692
Oktarina E. Ver Malini H.	S967	Pérez Marrugo M. Ver Tuta-Quintero E.	382
Oktaviani N. Ver Anggraini SN.	S1081	Pérez-Reyes G. Ver De La Rosa-Balseiro M.	S485
Olivares Vigles K. Ver Tuta-Quintero E.	404	Pérez-Reyes G. Ver Páez-Ruiz V.	831
Omar Raraz-Vidal O. Ver Raraz-Vidal J.	215	Perlaza CL. Ver Cruz Mosquera FE.	577
Ordila R. Ver Sari SM.	S1087	Permata-W B. Ver Lenggogeni DP.	S957
Orozco Santander MJ. Ver Hernández-Flórez N.	S743	Permatasari I. Ver Supatmi S.	S119
Orozco-Santander MJ. Ver Hernández-Flórez N.	791	Pimentel J. Ver Tuta-Quintero E.	404
Ortega-Ramírez MP. Ver Páez-Ruiz V.	831	Piyabanditkul L. Ver Qomariyah FN.	S1196
Ortiz Benavides RE. Ver García Pacheco AV.	S734	Poleo JR. In memoriam: Dr. Ítalo Marsiglia Gaudio.	7
Ortiz Benavides RE. Ver Vizñay Guzmán MG.	S713	Pranoto A. Ver Hamidah.	532
Ortiz Benavides RE. Ver Vizueta Sánchez AS.	862	Prasetyo YB. La influencia del afrontamiento religioso en la resiliencia familiar para comunicarse y resolver problemas durante la pandemia de COVID-19	S1011
Ortiz Cáceres DC. Ver Ramírez Vera YE.	S684	Prasetyo YB. Ver Kurnia AD.	S882
Ortiz-Tello AP. Ver Tuta-Quintero E.	382	Pratama AP. Análisis de las medidas de prevención de la transmisión de COVID-19 en personas con VIH-SIDA en el centro de salud pública de Jumpandang Baru, ciudad de Makassar.	708
Osada Liy JE. Ver Silva Fiestas J.	730	Pratama E. Ver Ningsih AW.	S1133
Osadchuk MA. Efecto corrector de la melatonina sobre parámetros hemodinámicos sistémicos y vasculares en pacientes con primer grado de hipertensión arterial que trastornos del sueño.	276		
Ose MI. Cambio en la respuesta de la comunidad con respecto a la condición de emergencia en la era de la pandemia de COVID-19.	S251		
Ospina Gómez S. Ver Ríos Barbosa F.	125		

ÍNDICE VOLUMEN 130

Pratiwi RD. Ver Sari-I FP.	S944	Reliani R. La psicoeducación con el enfoque de discusión en grupos pequeños aumenta el conocimiento de los padres en el cuidado de niños con autismo y comportamiento agresivo.	S113
Prieto Fernández V. Ver Tuta-Quintero E.	404	Reliani R. Ver Ananditha AC.	S164
Probowati R. Independencia de la madre en la estimulación del crecimiento y desarrollo de los niños durante la pandemia de COVID-19.	S308	Reliani R. Ver Marini G.	S169
Probowati R. Ver Nahariani P.	S1025	Reliani R. Ver Wiliyanarti PF.	S137
Pujianto A. Ver Ose MI.	S251	Renaldi R. Sistema de información de gestión del centro de salud pública basado en la web utilizando codeignetry técnicas Ajax en el Centro de Salud Pública	S1046
Purnamasari KD. Ver Ningrum WM.	S1215	Restrepo JE. Estado de ánimo y apoyo social percibido de adultos mayores colombianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante la pandemia: un estudio descriptivo transversal.	105
Purnawati Rahayu E. Percepciones sobre el depósito de agua potable para recarga de higiene en el saneamiento en la región de Indonesia.	S225	Restrepo JE. Ver Gutierrez AM.	227
Purwanti N. Ver Septianingrum Y.	S299	Reyes Cruz D. Ver Charry Borrero D.	142
Purwanza SW. Ver Asman A.	S1068	Reyes-Toribio AI. Obesidad extrema y deficiencia del receptor de leptina. A propósito de un caso.	637
Purwanza SW. Ver Rosiyana NM.	S1074	Reza Utama M. ¿Podría la percepción del entorno de aprendizaje digital afectar potencialmente la motivación de aprendizaje de los estudiantes de primer año de medicina? Un estudio durante la transición del aprendizaje a distancia debido a la pandemia COVID-19.	S407
Puspitasari P. Ver Mardiyah S.	S149	Reza Utama M. Ver Levani Y.	S417
Pusvita Dewi NM. Ver Isnuwardana R.	27	Riaño Garzón ME. Ver Vizhñay Guzmán MG.	S713
Putra GS. Ver Anwari F.	S1147	Riaño-Garzón ME. Ver Bautista-Sandoval M.	S526
Putri DE. Ver Lenggogeni DP.	S957	Riaño-Garzón ME. Ver Cudris-Torres L.	S471
Putri Pertiwi A. Ver Isnuwardana R.	27	Richardo M. Ver Miftahussurur M.	266
Qomariyah FN. Factores de adherencia a la medicación en pacientes adultos con tuberculosis: una revisión de la literatura	S1196	Rincón Álvarez E. Efectos del oxígeno suplementario en pacientes obesos con hipercapnia a 2 600 de altitud.	78
Qowi NH. Ver Harmiardinillah S.	S1119	Rincón Ramón JM. Conocimientos sobre infecciones de transmisión sexual y prácticas sexuales en jóvenes universitarios de la ciudad de Cúcuta.	S644
Quiceno JM. Ver Gómez-Acosta A.	66	Ríos Barbosa F. Biomarcadores en paciente frágil: una revisión exploratoria.	125
Quiceno JM. Ver Vinaccia S.	16	Ríos-Barbosa F. Ver Tuta-Quintero E.	382
Quintana-P LE. Ver De Sousa-F A.	886	Ristaning-B Y. Ver Ningrum WM.	S1215
Quintero C. Ver García V.	879	Riswanti PI. Ver Wiliyanarti PF.	S137
Rahmawati D. Ver Ningsih AW.	S1133	Rivera-Porras D. Ver Carrillo-Sierra SM.	S577
Ramírez Peña M. Ver Lotero Vasquez DF.	781	Rivera-Porras D. Ver Gelvez-Gafaro LM.	S595
Ramírez Vera YE. Efectos del COVID-19 en la salud mental de las mujeres: una revisión sistemática.	S684	Rivera-Porras D. Ver Páez-Ruiz V.	831
Ramírez-Coronel AA. Ver Torres-Criollo LM.	S393	Riveros Munévar F. Ver Vinaccia S.	16
Ramírez-Ramírez EM. Ver Carrillo-Sierra SM.	S577	Roa Gonzales JM. Ver Tuta-Quintero E.	382
Ramos Isaza E. Ver Charry Borrero D.	142	Rochman S. Ver Ghufron M.	9
Ramos Montejo AM. Bienestar psicológico y actividades cotidianas en docentes rurales y urbanos del Norte de Santander durante la pandemia por COVID-19.	S692	Rodríguez Ávila J. Ver Tuta-Quintero E.	382
Ramuni K. Ver Andriati R.	S1060		
Raraz-Vidal J. Adherencia terapéutica y variables relacionadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital público.	215		
Raraz-Vidal J. Ver Ibañez-Rodríguez J.	508		
Raraz-Vidal O. Ver Ibañez-Rodríguez J.	508		
Rasyid TA. Ver Sari SM.	S1087		
Rathe L. Ver Rathe M.	S382		
Rathe M. República Dominicana: La respuesta a la pandemia de COVID-19 en 2021.	S382		
Ratnasari N. Ver Miftahussurur M.	266		
Ratnawati M. Ver Probowati R.	S308		

Rodríguez Gómez Y. Ver Cruz Mosquera FE.	577	de COVID-19 en la educación actual en anatomía: la perspectiva de un estudiante de medicina venezolano.	317
Rodríguez I. Ver Medina C.	524	Romero-Sacoto LA. Ver Torres-Criollo LM.	S393
Rodríguez-Anderson B. Ver Drummond-Suinaga T.	S856	Romo Castillo H. La pandemia en Ecuador en 2021.	S362
Rofi'ah IA. Ver Zakiyah A.	S974	Rosali-K YR. Ver Eka AR.	S1094
Rofiqi E. Ver Supatmi S.	S184	Rosiyana NM. El papel de la Proteína C Reactiva en el nivel de gravedad de la hiperemesis gravídica	S1074
Rofiqi E. Ver Wiliyanarti PF.	S137	Rosmaharani S. Ver Nahariani P.	S1025
Rohita T. Optimización de la programación de turnos y el equilibrio entre la vida laboral y personal para mejorar la satisfacción laboral entre las enfermeras	S1126	Rosyatul Husna A. Ver Marini G.	S169
Rohita T. Relación calidad de vida laboral de enfermería y burnout entre enfermeras: Una revisión sistemática	S1205	Rott LSM. Ver Miftahussurur M.	266
Rohita T. Ver Ningrum WM.	S1215	Ruiz N. La innovación como reto social y económico para Venezuela.	S347
Rohma MK. Ver Anwari F.	S1147	Ruiz-Domínguez LC. Ver Castro Jurado E.	S700
Rohmah MK. Prueba de actividad inmunomoduladora del extracto etanólico de madera de Sappan (<i>Caesalpinia Sappan L.</i>) en ratones (<i>Mus Musculus</i>) infectados por <i>Staphylococcus aureus</i>	S1160	Rullyansyah S. Detección y evaluación fitoquímica de extractos de jengibre rojo sobre la actividad afrodisíaca.	S143
Rohmaniah E. Ver Kurnia AD.	S882	Rullyansyah S. Ver Hanistya R.	S125
Rohmawati DL. Correlación de autoeficacia y automanejo entre pacientes en hemodiálisis con complicaciones hipertensivas intradiálisis		Sabirovich Kafarov E. Ver Zagidovich Vezirkhanov A.	545
Rohmawati I. Ver Sari-I FP.	S944	Saensom D. Ver Qomariyah FN.	S1196
Rojas E. Ver Bautista-Sandoval M.	S526	Safaah N. Relación entre la lactancia materna exclusiva y el retraso del crecimiento entre los niños de 2 a 5 años en Indonesia	S1019
Rojas Loyola G. Cultura de seguridad de los pacientes desde la percepción de los profesionales de enfermería: una necesaria deliberación.	439	Sahadewa S. Ver Sanjaya A.	S198
Rojas Loyola G. Una bioética para dos años de pandemia.	429	Salazar-D GN. Ver De Sousa-F A.	886
Rojas Loyola G. Unidades de consultoría de ética clínica en la red de atención hospitalaria: una salida óptima.	165	Salcedo Ramírez LM. Percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares.	517
Rojas Malpica C. Esteroides anabólicos en el tratamiento de la depresión pos-COVID-19.	S399	Samlan K. Ver Hanistya R.	S125
Rojas Sánchez N. Ver Charry Borrero D.	142	Samlan K. Ver Rullyansyah S.	S143
Román Lazarte LÁ. Ver Román-Lazarte V.	481	Samodro Putro F. Ver Isnwardana R.	27
Román Lazarte V. Asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población LGBTI, Perú.	473	Sanabria-Medina AS. Ver Carrillo-Sierra SM.	S577
Román-Lazarte V. Causas de muerte en inmigrantes venezolanos residentes en Perú entre el 2017 – 2021.	481	Sánchez Gómez S. Reinfección por SARS-CoV-2 en Venezuela: Análisis clínico-epidemiológico de una serie de casos.	S423
Romero M. Ver Jaramillo Díaz J.	421	Sánchez-Huamash CM. Ver Zevallos-Cabrera P.	759
Romero Suarez D. Ver Lambis Anaya L.	95	Sánchez-Villegas M. Ver Javela JJ.	S475
Romero-Galabay IM. Ver Torres-Criollo LM.	S393	Sanjaya A. Determinantes del Retraso en el Desarrollo en los Primeros 5 Años de los Niños.	S198
Romero-Reveron R. El impacto de la pandemia		Sanjaya A. Ver Kemala RR.	S890
		Sansuwito TB. Ver Andriati R.	S1060
		Santi NF. Ver Kurniawati W.	S1169
		Santillán-Benítez JG. Ver Mejía-Argueta EL.	323
		Saputra H. Ver Mahendra Dewi I.	S15
		Sari A. Ver Suryani A.	S869
		Sari EY. Ver Arini D.	S913
		Sari Maulidiyanti ET. Ver Rullyansyah S.	S143
		Sari Namara Y. Ver Miftahussurur M.	266

ÍNDICE VOLUMEN 130

Sari SM. Experiencia de aprendizaje sobre anatomía humana de estudiantes de salud durante la pandemia de COVID-19: un estudio de fenomenología	S1087	Soto L. Ver Marcano-Rojas MV.	114
Sari Wahyuni A. Ver Laksmi LI.	S60	Sri Wulandari A. Ver Sanjaya A.	S198
Sari YK. Ver Malini H.	S967	Sriwidyani NP. Ver Winarti NW.	S49
Sari-I FP. Análisis factorial del exilio de las mujeres que dan a luz en la selva	S944	Stanchieri-Andueza M. Ver Drummond-Suinaga T.	S856
Sasono W. El papel del micro-ARN (miARN) 126 en el edema macular diabético. Revisión de literatura.	602	Suárez Arenas EA. Ver Castro Jurado E.	S700
Sasputra IN. El efecto de la diferencia de tiempo de exposición al humo del cigarrillo en las imágenes histopatológicas de los pulmones de ratones (<i>Mus musculus</i>).	S95	Suarez Causado A. Ver Lambis Anaya L.	95
Satriya Hermawan E. Ver Tukan RA.	S276	Subagio A. Ver Fatimah F.	S936
Sawitri Prihatini M. Ver Probowati R.	S308	Suclupe-Campos DO. Ver Aguilar-Gamboa FR.	S436
Seijas Rodríguez F. Ver González-R MJ.	S459	Suharmanto S. Ver Supinganto A.	S875
Sekeon RA. Ver Asman A.	S1068	Suhartati S. Ver Sanjaya A.	S198
Sekeon RA. Ver Rosiyana NM.	S1074	Suhartono S. Ver Safaah N.	S1019
Septianingrum Y. La eficacia de la reducción del estrés basada en la atención plena sobre el estrés de los padres durante la pandemia de COVID-19: Un ensayo aleatorio controlado	S1175	Suhendro G. Ver Sasono W.	602
Septianingrum Y. La eficacia del masaje de hipnolactancia materna sobre la ansiedad y la producción de leche materna en madres posparto.	S299	Sukadiono S. Ver Levani Y.	S417
Sepúlveda-Aravena J. Ver Torres-Criollo LM.	S393	Sukmaningtyas H. Ver Fatimah F.	S936
Sergeevich Apresyan V. Ver Shahul Hameed AB.	491	Sulistiyowati T. Ver Ariyanti R.	S1054
Setiowati CI. Servicios sostenibles para personas mayores en la ciudad de Malang: Un estudio cualitativo	S896	Sultanalieva R. Ver Toktogulova N.	772
Setiyowati E. Relación entre el estigma y la calidad de vida en personas con tuberculosis pulmonar en Java Oriental, Indonesia.	S928	Sumadi IWJ. Ver Winarti NW.	S49
Shahul Hameed AB. 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.	491	Sumara R. Ver Mukarromah N.	S176
Sholichah I. Ver Ananditha AC.	S164	Sumarliyah E. Ver Mukarromah N.	S156
Sierra-Barón W. Ver Gómez-Acosta A.	66	Sunanita S. Ver Safaah N.	S1019
Sierra-Santos MA. Ver Zambrano LI.	S370	Sunce Puentes D. Ver Castro Jurado E.	S700
Silva Fiestas J. Eficacia de charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños de un centro de salud en Chiclayo, Perú.	730	Supatmi S. El efecto del ejercicio Yophytta para acortar la segunda etapa del parto en primigrávidas.	S119
Simon MG. Ver Eka AR.	S1094	Supatmi S. La alfabetización en salud materna afecta el comportamiento preventivo de COVID-19 en Surabaya, Indonesia.	S184
Sinar R. Ver Mukarromah N.	S156	Supatmi S. Ver Anifah F.	S131
Sitanggang IJ. Ver Mahendra Dewi IG.	S36	Supinganto A. Apoyo del hogar en la prevención de la transmisión de la tuberculosis en el oeste de Lombok basado en la teoría del modelo de creencias sobre la salud	S875
Solano González JS. Ver Ríos Barbosa F.	125	Suprianto S. Ver Widarti L.	S997
		Suprihati S. Ver Maftuchul Huda M.	S257
		Suryani A. Gestión de la salud mental en medios de aprendizaje en línea durante la pandemia de COVID-19 para estudiantes de universidades privadas	S869
		Susanto D. Ver Asman A.	S1068
		Susanty A. Ver Reliani R.	S113
		Susilaningsih N. Ver Fatimah F.	S936
		Suwondo A. Ver Maftuchul Huda M.	S257
		Swandari A. Ver Abdullah K.	S107
		Syamsu AF. Ver Collein I.	S981
		Syamsuddin S. Ver Rosiyana NM.	S1074
		Taqwin T. Ver Bungawati A.	S191
		Tarakondiorie Cahyasit F. Ver Isnwardana R.	27
		Taufiqoh S. Ver Anifah F.	S131
		Theran Leon JS. Ver Dulcey Sarmiento LA.	500
		Tofrizal T. Ver Nurwiyeni N.	S3
		Toktogulova N. Características de la enfermedad	

del hígado graso asociada a disfunción metabólica en la población de Asia Central en altitudes bajas y altas.	772	Vargas Camacho AF. Ver Charry Borrero D.	142
Tondy Winoto H. Ver Sanjaya A.	S198	Vasilieva IN. Ver Osadchuk MA.	276
Toro F. Ver Medina C.	524	Vázquez- Gutiérrez RL. Ver Arenas-Villamizar VV.	S626
Toro-Herrera SM. Ver Tuta-Quintero E.	404	Velázquez-Ordoñez AJ. Incidencia de exacerbación moderada y severa en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y factores de riesgo asociados.	237
Torres DM. Ver Gómez-Acosta A.	66	Vera L. Amiloidosis: Desafío en Imagenología.	371
Torres-Criollo LM. Indicadores clínicos y paraclínicos para evaluar el pronóstico de COVID-19: lecciones de un caso.	S393	Vergara Álvarez ML. Ver Meza Cueto L.	S503
Torres-Rojas IS. Desarrollo de una aplicación M-Learning para educar en Conciencia Emocional a la primera infancia.	S779	Vergara-Álvarez ML. Ver Navarro-Obeid JE.	304
Torres-Rojas IS. Educación “virtual” en confinamiento: un iceberg para estudiar.	S756	Vílchez CM. Ver Zevallos-Cabrera P.	759
Torres-Rojas IS. Ver Escobar-Gutiérrez GM.	S768	Villa-Belluci IP. Ver Gelvez-Gafaro LM.	S595
Torres-Salome F. Ver Ibañez-Rodríguez J.	508	Villalba Rey D. Ver Lora Carrillo LJ.	S654
Tri Rahayu L. Ver Lestari RF.	S271	Vinaccia Alpi S. Ver Gómez-Acosta A.	66
Tri Wahyudi D. Ver Ose MI.	S251	Vinaccia S. Relaciones entre resiliencia, apoyo social, autoestima, emociones negativas, percepción de enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diagnóstico artritis reumatoide.	16
Triana T. Ver Troncón Á.	S821	Vintimilla Pesántez SA. La evolución del manejo de la fibrosis quística. revisión bibliográfica.	396
Troncón Á. Hemocultivo: técnica de recolección.	S821	Vita Purwaningsih N. Ver Mardiyah S.	S149
Trujillo Ángel N. Ver Charry Borrero D.	142	Vizñay Guzmán MG. Obesidad y depresión: una visión molecular y epidemiológica de dos trastornos comórbidos.	S713
Trujillo-Ángel JF. Ver Tuta-Quintero E.	382	Vizueta Sánchez AS. Probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento de la obesidad: Una nueva visión.	862
Trushin MV. Ver Osadchuk MA.	276	Wahyu A. Ver Efendy A.	696
Tsalis Saputri A. Ver Reza Utama M.	S407	Wahyuni F. Ver Ovari I.	S990
Tuhvatshin R. Ver Toktogulova N.	772	Wahyuning Tiyas D. Ver Zainiyah H.	S231
Tukan RA. Experiencia de síntomas físicos y mentales al confirmarse positivo de COVID-19 en la comunidad de la ciudad de Tarakan, Indonesia.	S276	Wahyuningsih E. Ver Mardiyah S.	S149
Tukan RA. Experiencia psicológica de mujeres post histerectomía abdominal total salpingo-ooforectomía bilateral	S1038	Wea LD. Efecto del método de Cuadro de Procedimiento Operativo Estándar para aumentar la confianza en sí mismo y las habilidades básicas de enfermería de los estudiantes de enfermería durante la pandemia de COVID-19	S1101
Tuta Quintero E. Ver Charry Borrero D.	142	Wea LD. Ver Ningsih OS.	S1108
Tuta Quintero E. Ver Díaz Quijano DM.	745	Wibowo H. Ver Probowati R.	S308
Tuta-Quintero E. Eficacia y seguridad del bloqueo del plano anterior del serrato y pectoral en cirugía torácica: una revisión exploratoria.	382	Widarti L. Detección fitoquímica, formulación de pruebas de estabilidad y extracto de etanol en gel físico de hojas de <i>Jatropha (Jatropha curcas L.)</i> como preparación de compresas de gel para pacientes con accidente cerebrovascular posisquémico	S997
Tuta-Quintero E. Trastorno de estrés postraumático post COVID-19: una revisión exploratoria.	404	Widayanti LA. Ver Winarti NW.	S73
Tyas Pradani V. Ver Masrurah NL.	S216	Widianto EP. La experiencia de enfermeras realizando evaluaciones de enfermería de enfermedades profesionales en la granja: Un	
Urbina-Medina H. Consenso Venezolano sobre Hemocultivos: indicaciones, técnicas e interpretación.	S791		
Urbina-Medina H. Sepsis, Bacteriemia y Fungemia en pediatría. Conceptos actuales.	S795		
Urdaneta JR. COVID-19 y auge de las consultas médicas virtuales en Venezuela: aspectos bioéticos.	643		
Utami RB. Ver Ningrum WM.	S1215		

ÍNDICE VOLUMEN 130

estudio fenomenológico	S921	Yunita J. El efecto de la actividad física en los síntomas de depresión en los ancianos en Indonesia: el análisis de datos de la encuesta de vida familiar de Indonesia.	S237
Widiastuti R. Ver Hanistya R.	S125	Yunita Prabawati C. Ver Reliani R.	S113
Widodo D. Ver Djuwadi G.	S951	Yunitasari E. Ver Safaah N.	S1019
Widodo MD. Ver Renaldi R.	S1046	Yustiarini I. Ver Sasono W.	602
Wigati Rozifa A. Ver Wiliyanarti PF.	S137	Yusuf RA. Ver Ikhtiar M.	721
Wijayanti D. Ver Tukan RA.	S276	Zaalan Wessam A. Ver Shahul Hameed AB.	491
Wijayanti DY. Ver Dwidiyanti M.	S206	Zagidovich Vezirkhanov A. Características del suministro de sangre al riñón humano con un concepto de cinco segmentos de su estructura.	545
Wijayanti L. Ver Septianingrum Y.	S299	Zahroh C. Ver Septianingrum Y.	S1175
Wiladatil Qodliyah A. Ver Mardliyana NE.	S101	Zainiyah H. La correlación entre el acceso a la atención médica y el control del embarazo con elección de asistentes de parto.	S231
Wiliyanarti PF. Educación, ingresos y patrones de crianza en relación con incidentes de rabietas en niños pequeños y padres que usan teléfonos inteligentes.	S137	Zakaria A. Ver Mukarromah N.	S176
Winarti NW. Adenocarcinoma mucinoso (carcinoma de células en anillo de sello) de vejiga urinaria en varón joven: reporte de un caso.	S49	Zakiyah A. Estrategias de afrontamiento de los proveedores de atención médica sobre el estigma social debido a COVID-19 utilizando el enfoque del modelo de adaptación de Roy	S974
Winarti NW. Perfil clinicopatológico de los pacientes con lesiones vesicales en el hospital Sanglah durante el período 2013-2017.	S73	Zambrano LI. Vacunación contra la COVID-19, retos y desafíos para el sistema de salud hondureño hasta mayo de 2021.	S370
Winarti NW. Ver Mahendra Dewi IG.	S36	Zamora-S MJ. Ver De Sousa-F A.	886
Wirya Santosa IM. Ver Ekawati NP.	S7	Zevallos-Cabrera P. Prevalencia de trastornos temporomandibulares y factores asociados en estudiantes de una universidad privada de Lima-Perú.	759
Wirya Sastra IM. Ver Mahendra Dewi I.	S15	Zuhroh Z. Ver Reliani R.	S113
Wisanti E. Ver Lestari RF.	S271	Zulyati Oktora M. Ver Nurwiyeni N.	S3
Woge Y. Ver Patmawati TA.	753	Zurita J. Ver Romo Castillo H.	S362
Wulandari Y. Ver Mardliyana NE.	S101		
Wulandari Y. Ver Mukarromah N.	S156		
Wungouw HPL. Ver Sasputra IN.	S95		
Yamaoka Y. Ver Miftahussurur M.	266		
Yanriatutid I. Ver Asman A.	S1068		
Yetti K. Ver Rohita T.	S1126		
Yudho Bintoro SU. Ver Ayu Rezkitha YA.	357		
Yudho Santosa A. Ver Miftahussurur M.	266		
Yuniarti EV. Ver Zakiyah A.	S974		
Yuniati-D F. Ver Eka AR.	S1094		

ÍNDICE DE MATERIA

A propósito de la Hemofilia. ¿Tanto sufrimiento merece un final ético!		Actitud del profesor. Carrillo-Sierra SM.	S577
García de Insausti CL.	178	Actitud y comunicación de los enfermeros acerca el reporte de incidencias sobre la cultura de seguridad del paciente en el Hospital General Regional Ende. Patmawati TA.	753
Abusadores sexuales. Pérez Barreto ES.	S588	Actitud.	
Abuso emocional. Harmiardiullah S.	S1119	Patmawati TA.	753
Abuso sexual. Pérez Barreto ES.	S588	Sari-I FP.	S944
Accesibilidad Web. Niño-Vega JA.	S618		
Aceptación comunitaria. Djuwadi G.	S951		

Actitudes. Masruroh NL.	S216	Alcohol. Ningsih OS.	S1108
Actividad antibacteriana del tubérculo de Bidara Upas de Indonesia (<i>Merremia Mammosa L.</i>) contra bacterias patógenas. Nurrosyidah IH.	S1153	Alfabetización en salud. Supatmi S.	S184
Actividad física y actividad laboral. Ramos Montejo AM.	S692	Alginate. Mejía-Argueta EL.	323
Actividad física. Kurniawati W.	S1169	Algoritmo MEWT. Díaz A.	290
Actividad independiente en la vida diaria. Ananditha AC.	S164	Alta altitud. Toktogulova N.	772
Actividades diarias. Ramos Montejo AM.	S692	Altitud. Rincón Álvarez E.	78
Actividades parasitarias. Mejía-Argueta EL.	323	Ambiental. Ikhtiar M.	721
Aculturación. Guzmán H.	S706	Ambiente de aprendizaje. Reza Utama M.	S407
Adaptación. Guzmán H.	S706	Ambiente. Maftuchul Huda M.	S257
Adenocarcinoma mucinoso (carcinoma de células en anillo de sello) de vejiga urinaria en varón joven: reporte de un caso. Winarti NW.	S49	Ameboma del Colon Ascendente. Loho LL.	S23
Adenocarcinoma mucinoso. Winarti NW.	S49	Ameboma. Loho LL.	S23
Adherencia a medicamentos. Qomariyah FN.	S1196	Amenazas globales. Rathe M.	S382
Adherencia al tratamiento. Raraz-Vidal J.	215	América Latina. González-R MJ.	S351
Adherencia terapéutica y variables relacionadas en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en un hospital público. Raraz-Vidal J.	215	Palacios Paternina IL.	S674
Adolescencia. Meza Cueto L.	S503	Amiloidosis: Desafío en Imagenología. Vera L.	371
Adolescente. Harmiardillah S.	S1119	Analgesia regional. Tuta-Quintero E.	382
Adolescentes. Gelvez-Gafaro LM.	S595	Análisis cultural del cuidado de la enfermedad de la sarna basado en la teoría del amanecer del modelo de Leininger. Mukarromah N.	S176
Javela JJ.	S475	Análisis de accesibilidad web a universidades colombianas bajo las pautas propuestas por la WCAG 2.1. Niño-Vega JA.	S618
Ningsih OS.	S1108	Análisis de clúster y redes neuronales artificiales en la caracterización y clasificación de perfiles de salud mental positiva en situación de confinamiento por COVID-19. Navarro-Obeid JE.	304
Adulto emergente. Díaz Sánchez E.	S550	Análisis de clúster. Navarro-Obeid JE.	304
Adulto mayor. Nahariani P.	S1025	Análisis de las medidas de prevención de la transmisión de COVID-19 en personas con VIH-SIDA en el centro de salud pública de Jumpandang Baru, ciudad de Makassar. Pratama AP.	708
Setiowati CI.	S896	Análisis de los niveles de albúmina en Pez corcho y anguila mediante el método de espectrofotometría. Mardiyah S.	S149
Adultos mayores. Lita L.	S245	Análisis factorial del exilio de las mujeres que dan a luz en la selva. Sari-I FP.	S944
Adultos tempranos. Andrade-García CL.	S569	Análisis fitoquímico del ensayo DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidracina). Hanistya R.	S125
Afrodisíaco. Rullyansyah S.	S143	Análisis fitoquímico y actividades antioxidantes utilizando el ensayo DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazina) de <i>Averrhoa Bilimbi L.</i> que crece en Indonesia. Hanistya R.	S125
Afrontamiento religioso. Prasetyo YB.	S1011	Anatomía del cuerpo humano. Sari SM.	S1087
Afrontamiento. Guzmán H.	S706	Anatomy education. Romero-Reveron R.	317
Agentes anti-obesidad. García Pacheco AV.	S734	Anciano. Abdullah K.	S107
Agresión y violencia en adolescentes en el contexto Iberoamericano, una revisión sistemática. Javela JJ.	S475	de Lima M.	135
Agresión. Harmiardillah S.	S1119	Ancianos. Lestari RF.	S271
Javela JJ.	S475	Anemia. Silva Fiestas J.	730
Agricultura. Widianto EP.	S921	Anguila. Mardiyah S.	S149
Agua cruda. Purnawati Rahayu E.	S225		
Agua potable. Purnawati Rahayu E.	S225		
Aislamiento preventivo. Lora Carrillo LJ.	S654		
Aislamiento. Castro Jurado E.	S700		
Albúmina. Mardiyah S.	S149		

ÍNDICE VOLUMEN 130

Angustia psicológica. Eka AR.	S1094	Aprendizaje móvil (Tesauros IEEE y Unesco). Torres-Rojas IS.	S779
Ansiedad y comportamiento de las madres que amamantan durante la pandemia de COVID-19 en Surabaya Indonesia. Anifah F.	S131	Aprendizaje. Lestari TP.	S285
Ansiedad y depresión en estudiantes de Psicología: un estudio de la región Bajío de México. Hidalgo Espinoza E.	S558	Sari SM.	S1087
Ansiedad, calidad del sueño y estrés en estudiantes universitarios durante el confinamiento por COVID-19. Castro Jurado E.	S700	Aproximación epigenética sobre la terapia sistémica del cáncer colorrectal: prometedor pero un largo camino por recorrer. Ayu Rezkitha YA.	357
Ansiedad. Anggraini SN.	S1081	Arteria renal. Zagidovich Vezirkhanov A.	545
Anifah F.	S131	Artritis reumatoide. Shahul Hameed AB.	491
Castro Jurado E.	S700	Vinaccia S.	16
Díaz Sánchez E.	S550	Asociación de la depresión y las conductas saludables en la adultez temprano de mexicanos. Andrade-García CL.	S569
Gutierrez AM.	227	Asociación entre las características citológicas de la linfadenitis tuberculosa y los niveles de CD4. Delyuzar D.	S56
Hidalgo Espinoza E.	S558	Atención a la salud. Ningrum WM.	S1215
Lestari RF.	S271	Atención cultural. Mukarromah N.	S176
Septianingrum Y.	S299	Audiovisual. Kemala RR.	S890
Tuta-Quintero E.	404	Auditivo. Maftuchul Huda M.	S257
Zevallos-Cabrera P.	759	Aumentar la religiosidad y la resiliencia de los adolescentes a través de la conciencia espiritual islámica. Dwidiyanti M.	S206
Anteipié humano. Shahul Hameed AB.	491	Autismo. Cabrera Lozada C.	805
Antibacteriano. Nurrosyidah IH.	S1153	Reliani R.	S113
Antibiograma. Drummond-Suinaga T.	S856	Autoanticuerpos. Garmendia JV.	817
Antibiótico. Drummond-Suinaga T.	S856	Autocuidado. Akoit EE.	S1183
Antibióticos. Vintimilla Pesántez SA.	396	Autoeficacia y comportamiento de prevención de COVID-19 entre adolescentes: Un estudio transversal. Kurnia AD.	S882
Anticuerpos IgG. Mayora S.	85	Autoeficacia. Kurnia AD.	S882
Anticuerpos IgM. Mayora S.	85	Rohmawati DL.	S905
Anticuerpos neutralizantes. Mayora S.	85	Autoestimas resiliencia. Vinaccia S.	16
Antidiarreico. Ningsih AW.	S1133	Autoinmunidad. Garmendia JV.	817
Antioxidante. Hanistya R.	S125	Automanejo. Rohmawati DL.	S905
Apareamiento. Rullyansyah S.	S143	<i>Averrhoa bilimbi</i> L. Hanistya R.	S125
Apéndice. Durry MF.	S64	Bacterias. Drummond-Suinaga T.	S856
Aplicación GALASEMA. Nahariani P.	S1025	Bacteriemia. Acevedo Pedroza M.	S845
Aplicaciones móviles. Torres-Rojas IS.	S779	López MG.	S808
Aplicaciones. Sari SM.	S1087	Mago de Querales H.	S836
Apoyo de los padres para la independencia de los niños con retraso mental. Ananditha AC.	S164	Núñez Tamayo EJ.	S830
Apoyo de los padres. Ananditha AC.	S164	Troncone Á.	S821
Apoyo del hogar en la prevención de la transmisión de la tuberculosis en el oeste de Lombok basado en la teoría del modelo de creencias sobre la salud. Supinganto A.	S875	Urbina-Medina H.	S795
Apoyo familiar y apoyo de pares relacionado con la actividad física de los futuros novios. Kurniawati W.	S1169	Baja altitud. Toktogulova N.	772
Apoyo social. Kurniawati W.	S1169	Bases moleculares. Vizhñay Guzmán MG.	S713
Meza Cueto L.	S503		
Aprendizaje completo en línea. Levani Y.	S417		

Berrinche. Wiliyanarti PF.	S137	población de Asia Central en altitudes bajas y altas. Toktogulova N.	772
Beta coronavirus. Revisión. Tuta-Quintero E.	404	Características del suministro de sangre al riñón humano con un concepto de cinco segmentos de su estructura. Zagidovich Vezirkhanov A.	545
Bidara Upas Tuber. Nurrosyidah IH.	S1153	Caracterización tipológica de abusadores sexuales infantiles a partir de expedientes judiciales. Pérez Barreto ES.	S588
Bienestar psicológico y actividades cotidianas en docentes rurales y urbanos del Norte de Santander durante la pandemia por COVID-19. Ramos Montejo AM.	S692	Carcinoma adenoescamoso de cuello uterino en mujer de 48 años: reporte de un caso. Fadhilaturrehmi F.	S26
Bienestar psicológico y orientación al suicidio en docentes de Norte de Santander durante el confinamiento por la COVID-19. Bonilla-Cruz NJ.	S727	Carcinoma adenoescamoso. Fadhilaturrehmi F.	S26
Bienestar psicológico. Bonilla-Cruz NJ.	S727	Carcinoma colorrectal. Devianti L.	S79
Bienestar universitario. Rincón Ramón JM.	S644	Carcinoma de células claras de endometrio: reporte de un caso. Mahendra Dewi IG.	S42
Bilirrubina. Páez-Ruiz V.	831	Carcinoma de células claras. Mahendra Dewi IG.	S42
Bioética.		Carcinoma de células en anillo de sello. Winarti NW.	S49
Rojas Loyola G.	165	Carcinoma de mama. Fadhilaturrehmi F.	S31
Rojas Loyola G.	429	Carcinoma de tiroides pobremente diferenciado: reporte de un caso. Mahendra Dewi I.	S15
Rojas Loyola G.	439	Carcinoma pobremente diferenciado. Mahendra Dewi I.	S15
Urdaneta JR.	643	Carcinoma secretor de mama en mujer de 24 años: reporte de un caso. Fadhilaturrehmi F.	S31
Biomarcadores en paciente frágil: una revisión exploratoria. Ríos Barbosa F.	125	Carcinoma secretor, PAS. Fadhilaturrehmi F.	S31
Biomarcadores. Ríos Barbosa F.	125	Carcinosarcoma: Tumor Mülleriano mixto maligno de cuello uterino. Reporte de caso. García V.	879
Bioseguridad. De Izaguirre J.	S825	Carcinosarcoma. García V.	879
Botella pediátrica. Troncone Á.	S821	Cardiopatías congénitas y su relación con los trastornos del neurodesarrollo en población infantil: revisión sistemática de literatura. Hernández-Flórez N.	791
Broncodilatadores. Vintimilla Pesántez SA.	396	Cardiopatías congénitas. Hernández-Flórez N.	791
Burnout. Rohita T.	S1205	Carencia psicosocial. Lambis Anaya L.	95
Cadmio (Cd). Ikhtiar M.	721	Carga de trabajo. Ennimay E.	S1031
Calidad de vida laboral de enfermería. Rohita T.	S1205	Catéter. Troncone Á.	S821
Calidad de vida relacionada con la salud. Vinaccia S.	16	Causas de muerte en inmigrantes venezolanos residentes en Perú entre el 2017 – 2021. Román-Lazarte V.	481
Calidad de vida.		CD24. Betty B.	S87
Lambis Anaya L.	95	CD4. Delyuzar D.	S56
Nahariani P.	S1025	CD44. Betty B.	S87
Setiyowati E.	S928	Células Vero. Álvarez Gómez R.	S450
Cambio en la respuesta de la comunidad con respecto a la condición de emergencia en la era de la pandemia de COVID-19. Ose MI.	S251	Centro de salud. Renaldi R.	S1046
Cambios psicológicos. Lora Carrillo LJ.	S654	Certificación o recertificación de competencias en medicina intensiva. González-Inciarte ME.	170
Cáncer colorrectal. Ayu Rezkitha YA.	357	Cesárea. Mukarromah N.	S156
Cáncer de mama. Lumongga F.	S68		
Cáncer. Ayu Rezkitha YA.	357		
Capacitación. González-Inciarte ME.	170		
Capital psicológico y estrés académico en estudiantes de enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19. Estrada Araoz EG.	737		
Capital psicológico. Estrada Araoz EG.	737		
Característica clínico-patológica. Lumongga F.	S68		
Características de la enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica en la			

ÍNDICE VOLUMEN 130

Ciclo menstrual. Núñez-Troconis J.	586	Conductas saludables. Andrade-García CL.	S569
Ciencia y tecnología. Ruiz N.	S347	Conectividad funcional. Arroyo-Alvis KE.	S514
Cigarrillo eléctrico. Sasputra IN.	S95	Confianza. Ovari I.	S990
Cigarrillos electrónicos. Sasputra IN.	S95	Confinamiento. Torres-Rojas IS.	S756
Cirugía cardíaca. Tuta-Quintero E.	382	Conflictos armados. Lambis Anaya L.	95
Cirugía torácica. Tuta-Quintero E.	382	Conflictos familiares. Arenas-Villamizar VV.	S626
Claudin7. Betty B.	S87	Conocimiento de la COVID-19 y cumplimiento en la prevención de enfermedades en estudiantes de enfermería en Indonesia. Alfianur A.	S316
Cobertura de vacunación anti-COVID-19 en un grupo de médicos gineco-obstetras de Venezuela. Álvarez Gómez R.	S450	Conocimiento y confianza en la disponibilidad de servicios de consejería y pruebas voluntarias (VCT) relacionadas con la utilización de servicios de VCT de masculinos que tienen sexo con la comunidad masculina. Ovari I.	S990
Cobertura de vacunación contra el COVID-19 auto informada en Venezuela: Resultados de las encuestas nacionales por muestreo (junio-diciembre de 2021). González-R MJ.	S459	Conocimiento y Percepción y su Relación con Comportamientos Preventivos de la COVID-19 entre Estudiantes de Enfermería de Indonesia. Melizza N.	S265
Cobertura de vacunación. Álvarez Gómez R.	S450	Conocimiento. Alfianur A.	S316
Coinfección. Dulcey Sarmiento LA.	500	Carrillo-Sierra SM.	S577
Coinfección/virología. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Kemala RR.	S890
Colangiopancreatografía por resonancia magnética. Fatimah F.	S936	Masruroh NL.	S216
Colchón antiescaras. Asman A.	S1068	Melizza N.	S265
Colesterol. Anwari F.	S1147	Ovari I.	S990
Combinación de silenciador de bandeja de huevos y relajación progresiva para superar los trastornos auditivos comunitarios en ambientes de ruido de tren en Indonesia. Maftuchul Huda M.	S257	Supinganto A.	S875
Cómo no Manejar la Pandemia: Idiotez Irresponsable e Inequidad en EE.UU bajo Trump. Mesa-Lago C.	S342	Conocimientos sobre infecciones de transmisión sexual y prácticas sexuales en jóvenes universitarios de la ciudad de Cúcuta. Rincón Ramón JM.	S644
Comorbilidad. Eka AR.	S1094	Conocimientos, Actitudes y Comportamientos de los Oficinistas sobre la Prevención de la COVID-19. Masruroh NL.	S216
Comorbilidades. Raraz-Vidal J.	215	Conocimientos, comportamientos y variables psicológicas preventivas del COVID-19 en una muestra colombiana. Gómez-Acosta A.	66
Comparación del conocimiento de las madres con niños pequeños con retraso del crecimiento y con retraso del crecimiento severo antes y después de la educación con lluvia de ideas y métodos audiovisuales. Kemala RR.	S890	Consenso de Turín. Mahendra Dewi I.	S15
Competencias profesionales. Ibañez-Rodríguez J.	508	Consultas médicas virtuales. Urdaneta JR.	643
Comportamiento agresivo. Reliani R.	S113	Consultoría en ética clínica. Rojas Loyola G.	165
Comportamiento preventivo. Supatmi S.	S184	Consumismo. Díaz Sánchez E.	S550
Comportamiento. Ose MI.	S251	Contacto domiciliario. Supinganto A.	S875
Compresa caliente. Mukarromah N.	S156	Contenido de frascos y métodos para realizar Hemocultivos. Núñez Tamayo EJ.	S830
Compresiones torácicas. Charry Borrero D.	142	Continuidad del estado de la herida. Malini H.	S967
Compuestos herbales. Mejía-Argueta EL.	323	Correlación de autoeficacia y automanejo entre pacientes en hemodiálisis con complicaciones hipertensivas intradiálisis. Rohmawati DL.	S905
Comunicación. Patmawati TA.	753	Correlación de la expresión de Her-2 con características clinicopatológicas en pacientes con cáncer de mama ductal invasivo. Lumongga F.	S68
Comunicación. Prasetyo YB.	S1011		
Conceptualización del fenómeno migratorio y su aporte a la Psicología. Guzmán H.	S706		
Conducta preventiva. Masruroh NL.	S216		
Melizza N.	S265		
Conducta tabáquica. Anwari F.	S1147		

ÍNDICE VOLUMEN 130

Correlación entre el proceso migratorio de médicos especialistas venezolanos (2000-2020) y las teorías de migración humana. Martínez-Millán AS.	35	Prasetyo YB.	S1011
Correlación entre la conducta de violencia verbal parental y la agresividad de los adolescentes. Harmiardi S.	S1119	Pratama AP.	708
COVID-19 influences on medical studies. Romero-Reveron R.	317	Probowati R.	S308
COVID-19 vacunas. Romo Castillo H.	S362	Ramírez Vera YE.	S684
COVID-19 y auge de las consultas médicas virtuales en Venezuela: aspectos bioéticos. Urdaneta JR.	643	Ramos Montejó AM.	S692
COVID-19 y cerebro fetal: Afectación y secuelas. Cabrera Lozada C.	805	Rathe M.	S382
COVID-19 y placenta: afectación histopatológica y materno fetal. Martín Del Campo D.	555	Restrepo JE.	105
COVID-19: Libertad individual y cultura de rebaño. Briceño-León R.	S336	Reza Utama M.	S407
COVID-19.		Rojas Loyola G.	429
Aguilar-Gamboa FR.	S436	Sánchez Gómez S.	S423
Alfianur A.	S316	Supatmi S.	S184
Álvarez Gómez R.	S450	Suryani A.	S869
Anifah F.	S131	Torres-Criollo LM.	S393
Bonilla-Cruz NJ.	S727	Tukan RA.	S276
Briceño Rodríguez MB.	S540	Wea LD.	S1101
Briceño-León R.	S336	Zakiyah A.	S974
Cabrera Lozada C.	805	Zambrano LI.	S370
Castro Jurado E.	S700	Crecimiento intrauterino restringido. Cadena L.	53
De Sousa-F A.	886	Crecimiento y desarrollo.	
Efendy A.	696	Botero-González D.	853
Estrada Araoz EG.	737	Probowati R.	S308
Gabaldón AJ.	S332	Cribado fitoquímico. Widarti L.	S997
Gómez-Acosta A.	66	Cuello uterino.	
González-R MJ.	S351	Fadhilaturrehmi F.	S26
Gutierrez AM.	227	García V.	879
Hamidah.	532	Cuidado de enfermería. Widiyanto EP.	S921
Hernández Villadiego LK.	S664	Cuidado del lactante. Silva Fiestas J.	730
Hidayah N.	873	Cuidado intensivo neonatal. Díaz Quijano DM.	745
Isnuwardana R.	27	Cultura de rebaño. Briceño-León R.	S336
Kurnia AD.	S882	Cultura de seguridad de los pacientes desde la percepción de los profesionales de enfermería: una necesaria deliberación. Rojas Loyola G.	439
Lenggogeni DP.	S957	Cultura Kaili. Collein I.	S981
Levani Y.	S417	Cumplimiento. Alfianur A.	S316
Lora Carrillo LJ.	S654	Democracia. Briceño-León R.	S336
Martín Del Campo D.	555	Depresión pos COVID-19. Rojas Malpica C.	S399
Masrurroh NL.	S216	Depresión.	
Melizza N.	S265	Andrade-García CL.	S569
Mesa-Lago C.	S342	de Lima M.	135
Navarro-Obeid JE.	304	Díaz Sánchez E.	S550
Noviana U.	S292	Gutierrez AM.	227
Ose MI.	S251	Hidalgo Espinoza E.	S558
		Tuta-Quintero E.	404
		Vizhñay Guzmán MG.	S713
		Zevallos-Cabrera P.	759
		Desarrollo afectivo. Torres-Rojas IS.	S779
		Desarrollo cognitivo. Arini D.	S913
		Desarrollo de una aplicación M-Learning para educar en Conciencia Emocional a la primera infancia. Torres-Rojas IS.	S779
		Desarrollo del niño. Escobar-Gutiérrez GM.	S768

ÍNDICE VOLUMEN 130

Desarrollo emocional. Escobar-Gutiérrez GM.	S768	en maniqués de práctica: una revisión sistemática exploratoria. Charry Borrero D.	142
Desarrollo óseo. Botero-González D.	853	Dispositivos de retroalimentación/indicación. Charry Borrero D.	142
Desarrollo sostenible. Gabaldón AJ.	S332	Docente. Bungawati A.	S191
Desempeño. Ennimay E.	S1031	Docentes. Bonilla-Cruz NJ.	S727
Desórdenes disfóricos premenstrual. Núñez-Troconis J.	586	Dolor de cuello. Zevallos-Cabrera P.	759
Detección fitoquímica, formulación de pruebas de estabilidad y extracto de etanol en gel físico de hojas de <i>Jatropha (Jatropha curcas L.)</i> como preparación de compresas de gel para pacientes con accidente cerebrovascular posisquémico. Widarti L.	S997	Dolor. Collein I.	S981
Detección y evaluación fitoquímica de extractos de jengibre rojo sobre la actividad afrodisíaca. Rullyansyah S.	S143	Dosis elevadas de vasopresina en choque séptico. Reporte de caso y revisión de literatura. García Regalado J.	158
Deterioro cognitivo leve. Arroyo-Alvis KE.	S514	Dr. Manuel Velasco Pernía: un profesor universitario que deja huellas para siempre en el ámbito de la Medicina Nacional. Blandenier Bosson de Suárez CA.	659
Deterioro cognitivo. Hernández-Flórez N.	791	Drogas anti-obesidad. García Pacheco AV.	S734
Determinantes del Retraso en el Desarrollo en los Primeros 5 Años de los Niños. Sanjaya A.	S198	Dulcey Sarmiento LA.	500
Determinantes. Sanjaya A.	S198	Dyspepsia. Miftahussurur M.	266
Diabetes mellitus tipo 2.		<i>E. coli</i> ESBL. Nurrosyidah IH.	S1153
Akoit EE.	S1183	Edad. Bungawati A.	S191
Eka AR.	S1094	Editoriales	
Hamidah.	532	El año 2022 inicia entre retos de consolidación de la lucha contra la pandemia y la llegada de la guerra por la absurda invasión a un país soberano. Parecer ya nada será igual. López-Loyo ES.	1
Diabetes mellitus. Akoit EE.	S1183	Investigación Innovadora en Medicina y Ciencias de la Salud para dar Respuesta a los Retos de la Salud. Efendi F.	S1
Diabetes tipo 2. Raraz-Vidal J.	215	La intersección de la pandemia de COVID-19 y la salud de la población. Efendi F.	S867
Diabetic macular edema. Sasono W.	602	La Gaceta Médica de Caracas: una publicación biomédica que se fortalece con el tiempo. López-Loyo ES.	681
Diagnóstico.		Consenso Venezolano sobre Hemocultivos: indicaciones, técnicas e interpretación. Urbina-Medina H.	S791
Núñez Tamayo EJ.	S830	Investigaciones innovadoras en Psicología Clínica y de la Salud. Introducción al Suplemento. Cudris-Torres L.	S471
Núñez-Troconis J.	586	Lavirueladelmono: un nuevo desafío para la Salud Pública Internacional. López-Loyo ES.	211
Diáspora. Martínez-Millán AS.	35	Los retos de la humanidad una vez superada la pandemia. López-Loyo ES.	469
Diferencias en los métodos de extracción de la actividad antidiarreica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> en frutos de banano inmaduros Kayu (<i>Musa paradisiaca L. Var. Kayu</i>). Ningsih AW.	S1133	Educación "virtual" en confinamiento: un iceberg para estudiar. Torres-Rojas IS.	S756
Diferencias en los niveles de adaptación, apoyo social y funcionalidad familiar según el sexo, la edad y grado escolar de niños y adolescentes afectados por el invierno en Sucre, Colombia. Meza Cueto L.	S503	Educación a distancia. Reza Utama M.	S407
Digital. Sari SM.	S1087	Educación de la primera infancia. Torres-Rojas IS.	S779
Dilatación de la raíz aórtica. Lanz-Luces JR.	685	Educación inclusiva. Carrillo-Sierra SM.	S577
Disbiosis intestinal. Vizueta Sánchez AS.	862		
Discapacidad. Niño-Vega JA.	S618		
Discriminación social y minorías sexuales y de género (Fuente: DeCS BIREME). Román Lazarte V.	473		
Discusión en grupos pequeños. Reliani R.	S113		
Disforia. Hernández-Flórez N.	S743		
Dispositivos de retroalimentación en tiempo real para evaluar la calidad de las compresiones torácicas			

ÍNDICE VOLUMEN 130

Niño-Vega JA.	S618	Eficacia y seguridad del bloqueo del plano anterior del serrato y pectoral en cirugía torácica: una revisión exploratoria. Tuta-Quintero E.	382
Educación médica. Levani Y.	S417	Ejercicio. Bustos-Viviescas BJ.	182
Educación nutricional materna basada en videos. Farid Lewa A.	350	El camino hacia la estacionalidad del SARS-CoV-2: Una visión de la era post pandémica. Aguilar-Gamboa FR.	S436
Educación presencial. Torres-Rojas IS.	S756	El efecto de administrar una compresa caliente para atenuar los escalofríos en pacientes posoperados después de una cesárea en la sala de recuperación. Mukarromah N.	S156
Educación superior. Carrillo-Sierra SM.	S577	El efecto de la actividad física en los síntomas de depresión en los ancianos en Indonesia: el análisis de datos de la encuesta de vida familiar de Indonesia. Yunita J.	S237
Ruiz N.	S347	El efecto de la aplicación de la identidad del rol materno en el desarrollo cognitivo en niños con retraso del crecimiento de 1 a 3 años en un centro de salud pública. Arini D.	S913
Educación virtual. Torres-Rojas IS	S756	El efecto de la diferencia de tiempo de exposición al humo del cigarrillo en las imágenes histopatológicas de los pulmones de ratones (<i>Mus musculus</i>). Sasputra IN.	S95
Educación, ingresos y patrones de crianza en relación con incidentes de rabietas en niños pequeños y padres que usan teléfonos inteligentes. Wiliyanarti PF.	S137	El efecto de la terapia de relajación muscular progresiva sobre la ansiedad de los pacientes de hemodiálisis en Pekanbaru, Indonesia. Anggraini SN.	S1081
Educación. Akoit EE.	S1183	El efecto del ejercicio Yophytta para acortar la segunda etapa del parto en primigrávidas. Supatmi S.	S119
Escobar-Gutiérrez GM.	S768	El efecto del jengibre tibio en la frecuencia de náuseas y vómitos en mujeres embarazadas. Ariyanti R.	S1054
Torres-Rojas IS.	S756	El impacto de la pandemia de COVID-19 en la educación actual en anatomía: la perspectiva de un estudiante de medicina venezolano. Romero-Reveron R.	317
Efecto corrector de la melatonina sobre parámetros hemodinámicos sistémicos y vasculares en pacientes con primer grado de hipertensión arterial que trastornos del sueño. Osadchuk MA.	276	El papel de la Proteína C Reactiva en el nivel de gravedad de la hiperemesis gravídica. Rosiyana NM.	S1074
Efecto de la intervención basada en video del conocimiento nutricional de mujeres embarazadas en los primeros 1 000 días de vida en Banggai Regency. Farid Lewa A.	350	El papel del micro-ARN (miARN) 126 en el edema macular diabético. Revisión de literatura. Sasono W.	602
Efecto de los fármacos. Martín Del Campo D.	555	El patrón de ingesta de alimentos en relación con el estado nutricional de los niños en edad escolar de 6 a 12 años en el orfanato de Muhammadiyah. Marini G.	S169
Efecto del gel de Aloe vera en el proceso de cicatrización de las úlceras del pie diabético: un estudio piloto. Malini H.	S967	El tratamiento farmacológico de la obesidad: Una perspectiva histórica. García Pacheco AV.	S734
Efecto del método de Cuadro de Procedimiento Operativo Estándar para aumentar la confianza en sí mismo y las habilidades básicas de enfermería de los estudiantes de enfermería durante la pandemia de COVID-19. Wea LD.	S1101		
Efectos del COVID-19 en la salud mental de las mujeres: una revisión sistemática. Ramírez Vera YE.	S684		
Efectos del oxígeno suplementario en pacientes obesos con hipercapnia a 2 600 de altitud. Rincón Álvarez E.	78		
Efectos psicológicos asociados al aislamiento preventivo por COVID-19 en la primera infancia en Colombia. Lora Carrillo LJ.	S654		
Eficacia de charlas nutricionales en la prevención de anemia en niños de un centro de salud en Chiclayo, Perú. Silva Fiestas J.	730		
Eficacia del módulo electrónico 3D Pageflip Professional para prevenir la recurrencia de la urolitiasis en pacientes con urolitiasis. Andriati R.	S1060		

ÍNDICE VOLUMEN 130

Elección del parto con trabajadores de la salud. Zainiyah H.	S231	Estado de ánimo y apoyo social percibido de adultos mayores colombianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante la pandemia: un estudio descriptivo transversal. Restrepo JE.	105
Electrolito sérico. Hamidah.	532	Estado nutricional. Marini G.	S169
Electrónica. Ningrum WM.	S1215	Esteroides anabólicos en el tratamiento de la depresión pos-COVID-19. Rojas Malpica C.	S399
Embarazadas. Mardliyana NE.	S101	Esteroides anabólicos. Rojas Malpica C.	S399
Embarazo. Cabrerá Lozada C.	805	Estigma social. Setiyowati E.	S928
Gómez J.	616	Estigma. Zakiyah A.	S974
Emergencias sanitarias. Rathe M.	S382	Estimulación Somatosensorial del Pie Versus Tai Chi para Mejorar el Equilibrio Dinámico en Ancianos. Abdullah K.	S107
En línea. Sari SM.	S1087	Estimulación somatosensorial del pie. Abdullah K.	S107
Enanismo. Kemala RR.	S890	Estimulación. Probowati R.	S308
Encuestas de hogares. González-R MJ.	S459	Estimulante sexual. Rullyansyah S.	S143
Encuestas y Cuestionarios. Cadena Buitrago GP.	339	Estrategias de afrontamiento de los proveedores de atención médica sobre el estigma social debido a COVID-19 utilizando el enfoque del modelo de adaptación de Roy. Zakiyah A.	S974
Endometrio. Mahendra Dewi IG.	S42	Estrategias de afrontamiento. Zakiyah A.	S974
ENDS (Sistemas electrónicos de suministro de nicotina). Sasputra IN.	S95	Estrés académico. Estrada Araoz EG.	737
Enfermedad cardiovascular. Bautista-Sandoval M.	S526	Estrés de los padres. Septianingrum Y.	S1175
Enfermedad cardiovascular. de Lima M.	135	Estrés laboral. Bungawati A.	S191
Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica. Toktogulova N.	772	Estrés. Castro Jurado E.	S700
Enfermedad hemolítica perinatal. Páez-Ruiz V.	831	Efendy A.	696
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Restrepo JE.	105	Gutierrez AM.	227
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica . Velázquez-Ordoñez AJ.	237	Zevallos-Cabrera P.	759
Enfermedades crónicas. Restrepo JE.	105	Estudiante de enfermería. Melizza N.	S265
Enfermera. Ennimay E.	S1031	Estudiante de pregrado de medicina. Reza Utama M.	S407
Rohita T.	S1205	Estudiantes de medicina. Cadena Buitrago GP.	339
Enfermeras y enfermeros. Gutierrez AM.	227	Estudiantes universitarios. Estrada Araoz EG.	737
Enfermería. Erianti S.	S1114	Estudiantes. Mukarromah N.	S176
Rojas Loyola G.	439	Suryani A.	S869
Wea LD.	S1101	Zevallos-Cabrera P.	759
Enfermero. Widiyanto EP.	S921	Estudio piloto: análisis y detección de anticuerpos IgM e IgG específicos contra el dominio de unión al receptor de la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. Mayora S.	85
ENNDS (Sistemas electrónicos de suministro sin nicotina). Sasputra IN.	S95	Estudios de enfermería. Lestari TP.	S285
Enterobacterias. Acevedo Pedroza M.	S845	Ética. Rojas Loyola G.	165
Entrenamiento cerebral con neurofeedback en pacientes con deterioro cognitivo leve: un estudio de revisión. Arroyo-Alvis KE.	S514	Etiología. Núñez-Troconis J.	586
Epigenética. Ayu Rezkiya YA.	357	Evaluación bienestar fetal anteparto. Gómez J.	246
Equilibrio dinámico. Abdullah K.	S107	Evaluación de la satisfacción de los estudiantes de medicina con el aprendizaje en línea total durante la pandemia COVID-19. Levani Y.	S417
Equilibrio vida-trabajo. Rohita T.	S1126	Eventos adversos. Rojas Loyola G.	439
Equipos. Purnawati Rahayu E.	S225	Evidencia epidemiológica. Vizhñay Guzmán MG.	S713
Eritroblastosis. Páez-Ruiz V.	831		
Esclerosis tuberosa cardíaca fetal: diagnóstico antenatal de un caso. Jaramillo Díaz J.	421		
Establecimiento primario de salud. Setiowati CI.	S896		
Establecimientos avanzados de salud. Setiowati CI.	S896		

Exacerbación.		Factores de riesgo psicosocial. Gelvez-Gafaro LM.	\$595
Velázquez-Ordoñez AJ.	237	Factores de riesgo.	
Vintimilla Pesántez SA.	396	Marcano-Rojas MV.	114
Exilio de la parturienta. Sari-I FP.	S944	Torres-Criollo LM.	S393
Éxito de políticas. González-R MJ.	S351	Velázquez-Ordoñez AJ.	237
Éxitos y fracasos de las políticas en las vacunas contra la COVID-19 en países Latino-americanos. González-R MJ.	S351	Factores determinantes. Qomariyah FN.	S1196
Expedientes judiciales. Pérez Barreto ES.	S588	Factores predictivos. Torres-Criollo LM.	S393
Experiencia de aprendizaje sobre anatomía humana de estudiantes de salud durante la pandemia de COVID-19: un estudio de fenomenología. Sari SM.	S1087	Factores psicológicos de la disforia de género en adolescentes: Una revisión sistemática. Hernández-Flórez N.	S743
Experiencia de la comunidad de Kaili en la reducción del dolor y la inflamación a causa de la enfermedad de la filariasis. Collein I.	S981	Factores sociodemográficos, psicosociales y calidad de vida de mujeres afro-colombianas víctimas del conflicto armado en Colombia. Lambis Anaya L.	95
Experiencia de síntomas físicos y mentales al confirmarse positivo de COVID-19 en la comunidad de la ciudad de Tarakan, Indonesia. Tukan RA.	S276	Fagocitosis. Rohmah MK.	S1160
Experiencia en vivo de personas con diabetes mellitus sobre el autocontrol durante el COVID-19 en un área remota de Indonesia. Eka AR.	S1094	Familia.	
Experiencia estudiantil. Sari SM.	S1087	Escobar-Gutiérrez GM.	S768
Experienciapsicológicade mujeresposhisterectomía abdominal total salpingo-ooforectomía bilateral. Tukan RA.	S1038	Lita L.	S245
Experiencia psicológica. Tukan RA.	S1038	Salcedo Ramírez LM.	517
Experiencia.		Felicidad. Bautista-Sandoval M.	S526
Tukan RA.	S276	Fenómeno migratorio. Guzmán H.	S706
Widianto EP.	S921	Feto. Martín Del Campo D.	555
Experiencias de las madres en el proceso de alimentación con leche humana de recién nacidos en la unidad neonatal. Díaz Quijano DM.	745	Fibrosis quística. Vintimilla Pesántez SA.	396
Expresión Her-2. Lumongga F.	S68	Filariasis. Collein I.	S981
Extracción de muestras. López MG.	S808	Financiamiento a la salud. Rathe M.	S382
Extracto de hoja de Jatropha. Widarti L.	S997	Fisiopatología.	
Factor de riesgo. de Lima M.	135	Núñez-Troconis J.	586
Factor RH. Páez-Ruiz V.	831	Vizhñay Guzmán MG.	S713
Factores clínicopatológicos. Devianti L.	S79	Fístula de líquido cefalorraquídeo post hisopado nasal para diagnóstico de COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la literatura. De Sousa-F A.	886
Factores de adherencia a la medicación en pacientes adultos con tuberculosis: una revisión de la literatura. Qomariyah FN.	S1196	Fístula de líquido cefalorraquídeo. De Sousa-F A.	886
Factores de riesgo del aumento de la presión arterial entre los adolescentes de las zonas rurales de Indonesia. Ningsih OS.	S1108	FNT- α . Ríos Barbosa F.	125
Factores de riesgo psicosocial asociados al suicidio en jóvenes y adolescentes: una revisión sistemática. Gelvez-Gafaro LM.	S595	Formulación de prueba de estabilidad. Widarti L.	S997
		Fracaso de políticas. González-R MJ.	S351
		Fragilidad. Ríos Barbosa F.	125
		Fumadores activos. Anwari F.	S1147
		Funcionalidad familiar. Meza Cueto L.	S503
		Fungemia.	
		Acevedo Pedroza M.	S845
		Núñez Tamayo EJ.	S830
		Urbina-Medina H.	S795
		Futuros novios. Kurniawati W.	S1169
		Gasto energético. Bustos-Viviescas BJ.	182
		Gel de Aloe vera. Malini H.	S967
		Gel físico. Widarti L.	S997
		Género. Bungawati A.	S191
		Gestión de enfermería. Rohita T.	S1126
		Gestión de gobiernos. Mesa-Lago C.	S342

ÍNDICE VOLUMEN 130

Gestión de la salud mental en medios de aprendizaje en línea durante la pandemia de COVID-19 para estudiantes de universidades privadas. Suryani A.	S869	Horario de turnos. Rohita T.	S1126
Gestión de la SST. Efendy A.	696	Hormonas. Hernández-Flórez N.	S743
Gimnasia Yophytta. Supatmi S.	S119	Huesos. Botero-González D.	853
Gobierno de Trump. Mesa-Lago C.	S342	Humano y salud.	
Grado de escalofríos. Mukarromah N.	S156	Durry MF.	S64
Grupo de ascendencia Continental Africana.		Winarti NW.	S73
Lambis Anaya L.	95	Humedad (fuente: DeCS BIREME). Aguilar-Gamboa FR.	S436
Hemangiopericytoma. Nurwiyeni N.	S3	Iberoamérica. Javela JJ.	S475
Hemocultivo: fase pre-analítica. López MG.	S808	Ictericia. Páez-Ruiz V.	831
Hemocultivo: técnica de recolección. Troncón Á.	S821	Ictus. Asman A.	S1068
Hemocultivo: transporte, conservación, recepción, criterios de rechazo y bioseguridad.		Ideación suicida. Gelvez-Gafaro LM.	S595
De Izaguirre J.	S825	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. Medina C.	524
Hemocultivo.		Impacto de la educación para el autocontrol de la diabetes en pacientes de mediana edad con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática. Akoit EE.	S1183
De Izaguirre J.	S825	Impactos del aprendizaje en línea. Lenggogeni DP.	S957
López MG.	S808	Implementación de la gestión de seguridad y salud ocupacional para el estrés laboral entre los trabajadores de la salud durante la pandemia de COVID-19 en el Hospital General Regional De Daya, Makassar. Efendy A.	696
Núñez Tamayo EJ.	S830	In memoriam: Dr. Ítalo Marsiglia Gaudio. Poleo JR.	7
Troncón Á.	S821	In Memoriam: Manuel Velasco, Leopoldo Briceño-Iragorry. Fernández-Silano M.	S328
Hemocultivos.		Inadaptación. Meza Cueto L.	S503
Acevedo Pedroza M.	S845	Incidencia acumulada. Velázquez-Ordoñez AJ.	237
Mago de Querales H.	S836	Incidencia de exacerbación moderada y severa en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y factores de riesgo asociados. Velázquez-Ordoñez AJ.	237
Hemodiálisis.		Incidencia y papel de las coinfecciones nosocomiales en pacientes con COVID-19 ingresados a un hospital de latinoamérica, seguimiento de julio 2020 enero 2021. Dulcey Sarmiento LA.	500
Anggraini SN.	S1081	Incompatibilidad sanguínea. Páez-Ruiz V.	831
Rohmawati DL.	S905	Incongruencia. Hernández-Flórez N.	S743
Hemólisis. Páez-Ruiz V.	831	Independencia de la madre en la estimulación del crecimiento y desarrollo de los niños durante la pandemia de COVID-19. Probawati R.	S308
Hepatitis C. Medina C.	524	Independencia de la madre. Probawati R.	S308
Higiene saneamiento. Purnawati Rahayu E.	S225	Indicadores clínicos y paraclínicos para evaluar el pronóstico de COVID-19: lecciones de un caso. Torres-Criollo LM.	S393
Hiperbilirrubinemia. Páez-Ruiz V.	831		
Hipercapnia. Rincón Álvarez E.	78		
Hiperémesis gravídica. Rosiyana NM.	S1074		
Hipertensión arterial. Osadchuk MA.	276		
Hipertensión intradiálisis. Rohmawati DL.	S905		
Hipertensión, emociones y felicidad: una breve mirada desde la biología a la Psicología Positiva. Bautista-Sandoval M.	S526		
Hipertensión. Bautista-Sandoval M.	S526		
Hipertrofia ventricular izquierda. Lanz-Luces JR.	685		
Hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia. Hamidah.	532		
Hipoventilación alveolar. Rincón Álvarez E.	78		
Historia. Rojas Loyola G.	429		
Hoja de trabajo de enfermería clínica: Formulario de evaluación basado en estándares de diagnóstico de enfermería de Indonesia como medio de aprendizaje en línea de la práctica clínica de enfermería. Lestari TP.	S285		
Hombre sexo hombre. Ovari I.	S990		
Honduras. Zambrano LI.	S370		

ÍNDICE VOLUMEN 130

Índice de Brinkman. Anwari F.	S1147	Integridad de la piel. Asman A.	S1068
Índice de rendimiento miocárdico. Cadena L.	53	Intento de suicidio. Gelvez-Gafaro LM.	S595
Índice electrocardiográfico en la dilatación de la raíz aórtica e hipertrofia ventricular y una medida derivada del grosor de la pared torácica basada en Phi. Lanz-Luces JR.	685	Interferencia viral. Aguilar-Gamboa FR.	S436
Índice electrocardiográfico. Lanz-Luces JR.	685	Interferones. Medina C.	524
Índice Volumen 130. Pérez D' Gregorio R.	909	Interleucina-6. Ríos Barbosa F.	125
Indonesia. Levani Y.	S417	Intervención en línea. Andrade-García CL.	S569
Miftahussurur M.	266	Briceño Rodríguez MB.	S540
Reza Utama M.	S407	Intervención. Hernández-Flórez N.	S743
Inequidades. Mesa-Lago C.	S342	Inundaciones. Meza Cueto L.	S503
Infancia. De La Rosa-Balseiro M.	S485	Investigación aplicada. Lotero Vasquez DF.	781
Meza Cueto L.	S503	Investigación cualitativa. Martínez-Millán AS.	35
Infantes. Pérez Barreto ES.	S588	Investigación formativa. Lotero Vasquez DF.	781
Infección por coronavirus. Román-Lazarte V.	481	Jengibre rojo. Rullyansyah S.	S143
Infecciones asintomáticas. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Jengibre. Ariyanti R.	S1054
Infecciones de transmisión sexual. Rincón Ramón JM.	S644	Jóvenes. Gelvez-Gafaro LM.	S595
Infecciones del sistema respiratorio/epidemiología. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Juego educativo. Torres-Rojas IS.	S779
Infecciones por Coronavirus. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Kernicterus. Páez-Ruiz V.	831
Infecciones por coronavirus. Cruz Mosquera FE.	577	KRAS/NRAS. Devianti L.	S79
Infecciones por coronavirus. Dulcey Sarmiento LA.	500	La alfabetización en salud materna afecta el comportamiento preventivo de COVID-19 en Surabaya, Indonesia. Supatmi S.	S184
Infecciones por coronavirus. Tuta-Quintero E.	404	La correlación entre el acceso a la atención médica y el control del embarazo con elección de asistentes de parto. Zainiyah H.	S231
Inflamación. Ríos Barbosa F.	125	La correlación entre el estado de mutación KRAS/NRAS y algunos factores pronósticos clinicopatológicos del carcinoma colorrectal. Devianti L.	S79
Rosiyana NM.	S1074	La correlación entre la jornada de trabajo y la motivación del enfermero en la implementación de entrega en la sala de documentación quirúrgica. Erianti S.	S1114
Inhibidores de la TMPRSS2 en el tratamiento de pacientes con COVID-19: revisión exploratoria. Cruz Mosquera FE.	577	La efectividad y la utilidad del partograma electrónico para la atención obstétrica: Una revisión sistemática. Ningrum WM.	S1215
Inmigrantes. Guzmán H.	S706	La eficacia de la reducción del estrés basada en la atención plena sobre el estrés de los padres durante la pandemia de COVID-19: Un ensayo aleatorio controlado. Septianingrum Y.	S1175
Inmunidad adaptativa. Aguilar-Gamboa FR.	S436	La eficacia de la terapia de la risa mediante el uso de medios de video Wayang Kulit (Títeres de sombra) para reducir la ansiedad de los ancianos durante la pandemia de COVID-19. Lestari RF.	S271
Inmunidad de rebaño. Briceño-León R.	S336	La eficacia del masaje de hipnolactancia materna sobre la ansiedad y la producción de leche materna en madres posparto. Septianingrum Y.	S299
Inmunodeficiencia adquirida. Garmendia JV.	817	La evolución del manejo de la fibrosis quística. Revisión bibliográfica. Vintimilla Pesántez SA.	396
Inmunodeficiencia primaria. Inmunodeficiencia y autoinmunidad en pacientes con la infección por COVID-19. Dos caras de una misma moneda. Garmendia JV.	817	La experiencia de enfermeras realizando	
Inmunohistoquímica Ki-67. Laksmi LI.	S60		
Inmunomodulador. Rohmah MK.	S1160		
Innovación. Ruiz N.	S347		
Insomnio. Castro Jurado E.	S700		
Osadchuk MA.	276		
Insuficiencia cardíaca. Espinosa-Mejía R.	848		
Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico fetal extendido. Gómez J.	246		

ÍNDICE VOLUMEN 130

evaluaciones de enfermería de enfermedades profesionales en la granja: Un estudio fenomenológico. Widiyanto EP.	S921	Madre. Sari-I FP.	S944
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. López-Loyo ES.	189,449,669,893	Malestar psicológico y consumismo económico en adulto emergentes de México. Díaz Sánchez E.	S550
La influencia del afrontamiento religioso en la resiliencia familiar para comunicarse y resolver problemas durante la pandemia de COVID-19. Prasetyo YB.	S1011	Malestar psicológico. Briceño Rodríguez MB.	S540
La ingesta de macronutrientes y micronutrientes en los hábitos dietéticos contribuye a los síntomas de dispepsia en Indonesia. Miftahussurur M.	266	Díaz Sánchez E.	S550
La innovación como reto social y económico para Venezuela. Ruiz N.	S347	Manejo del dolor. Tuta-Quintero E.	382
La pandemia en Ecuador en 2021. Romo Castillo H.	S362	Manejo quirúrgico de la insuficiencia cardíaca crónica terminal: Experiencia del trasplante cardíaco en Venezuela. Espinosa-Mejía R.	848
La psicoeducación con el enfoque de discusión en grupos pequeños aumenta el conocimiento de los padres en el cuidado de niños con autismo y comportamiento agresivo. Reliani R.	S113	Manganeso. Fatimah F.	S936
La relación entre el género, el nivel educativo y la edad en el estrés laboral Docentes de escuelas secundarias públicas en Indonesia. Bungawati A.	S191	Manipuladores. Purnawati Rahayu E.	S225
La relación entre la carga de trabajo y el desempeño de las enfermeras en la realización de cuidados de enfermería en pacientes hospitalizados, Provincia De Riau, Indonesia. Ennimay E.	S1031	Masaje hipnolactancia. Septianingrum Y.	S299
Laboral. Efendy A.	696	Materno. Supatmi S.	S184
Lactancia materna exclusiva. Safaah N.	S1019	Mediación. Arenas-Villamizar VV.	S626
Lactancia materna. Díaz Quijano DM.	745	Medicina intensiva. González-Inciarte ME.	170
Leche humana. Díaz Quijano DM.	745	Medicina materno fetal. Gómez J.	246
Leche materna. Anifah F.	S131	Médicos. Martínez-Millán AS.	35
Lectura interpretada del antibiograma. Drummond-Suinaga T.	S856	Medidas preventivas. Pratama AP.	708
Leptina. Reyes-Toribio AI.	637	Medio de cultivo. Mago de Querales H.	S836
Lesión tipo carcinoma colónico. Loho LL.	S23	Medios de aprendizaje. Lestari TP.	S285
Lesiones malignas. Laksmi LI.	S60	Mejora de la calidad. Hidayah N.	873
Lesiones vesicales. Winarti NW.	S73	Melatonina. Osadchuk MA.	276
Leucocitos. Rohmah MK.	S1160	Metabolismo energético (Fuente: Mesh). Bustos-Viviescas BJ.	182
Liberación de fármacos. Mejía-Argueta EL.	323	Metilación del ADN. Ayu Rezkitha YA.	357
Libertad individual. Briceño-León R.	S336	Método Cascada. Renaldi R.	S1046
Linfadenitis. Delyuzar D.	S56	Método de aprendizaje. Wea LD.	S1101
Lluvia de ideas. Kemala RR.	S890	Método deliberativo. Rojas Loyola G.	165
Logopedia. De La Rosa-Balseiro M.	S485	Metodología. Lotero Vasquez DF.	781
Logro del rol materno. Arini D.	S913	Métodos de extracción. Ningsih AW.	S1133
Lugar. Purnawati Rahayu E.	S225	México. Andrade-García CL.	S569
Macronutrient. Miftahussurur M.	266	Briceño Rodríguez MB.	S540
Macrotendencias. Gabaldón AJ.	S332	Díaz Sánchez E.	S550
Madre posparto. Septianingrum Y.	S299	Hidalgo Espinoza E.	S558
		Micro ARN. Sasono W.	602
		Microbiota intestinal. Vizueta Sánchez AS.	862
		Microesferas de ruda y clavo: actividad antimélica, hemocompatibilidad y cinética de liberación. Mejía-Argueta EL.	323
		Microesferas. Mejía-Argueta EL.	323
		Micronutrient. Miftahussurur M.	266
		Migración humana. Martínez-Millán AS.	35
		Migrantes. Román-Lazarte V.	481
		Mindfulness espiritual islámico. Dwidiyanti M.	S206
		Modelado 3D. Zagidovich Vezirkhanov A.	545
		Modelo de telesalud para mejorar el servicio de salud durante la pandemia de COVID-19. Hidayah N.	873
		Modelos de desarrollo. Ruiz N.	S347

ÍNDICE VOLUMEN 130

Modificación de histonas. Ayu Rezkitha YA.	357	Nutritional Status. Miftahussurur M.	266
Módulo de aprendizaje. Arini D.	S913	Obesidad extrema y deficiencia del receptor de leptina. A propósito de un caso. Reyes-Toribio AI.	637
Módulo electrónico. Andriati R.	S1060	Obesidad monogénica no sindrómica por déficit del receptor de leptina. Reyes-Toribio AI.	637
Monitorización ambulatoria de la presión arterial. Osadchuk MA.	276	Obesidad y alteraciones en los huesos largos: Una revisión. Botero-González D.	853
Morbilidad materna extrema: algoritmo de conducta. Díaz A.	290	Obesidad y depresión: una visión molecular y epidemiológica de dos trastornos comórbidos. Vizhñay Guzmán MG.	S713
Morbilidad materna extrema. Díaz A.	290	Obesidad.	
Mortalidad.		Botero-González D.	853
Román-Lazarte V.	481	García Pacheco AV.	S734
Romo Castillo H.	S362	Rincón Álvarez E.	78
Torres-Criollo LM.	S393	Salcedo Ramírez LM.	517
Motivación de aprendizaje. Reza Utama M.	S407	Vizhñay Guzmán MG.	S713
Motivación. Erianti S.	S1114	Vizueta Sánchez AS.	862
Motricidad orofacial. De La Rosa-Balseiro M.	S485	Obstétrica. Ningrum WM.	S1215
MRSA. Nurrosyidah IH.	S1153	ODS. Andriati R.	S1060
Mujer embarazada. Ariyanti R.	S1054	Oficinistas. Masruroh NL.	S216
Mujer joven. Ekawati NP.	S7	Optimización de la programación de turnos y el equilibrio entre la vida laboral y personal para mejorar la satisfacción laboral entre las enfermeras. Rohita T.	S1126
Mujeres embarazadas. Farid Lewa A.	350	Orfanato. Marini G.	S169
Mujeres.		Organizaciones. Hernández Villadiego LK.	S664
Ramírez Vera YE.	S684	Orientación suicida. Bonilla-Cruz NJ.	S727
Tukan RA.	S1038	Ortotópico. Espinosa-Mejía R.	848
Multimorbilidad. Marcano-Rojas MV.	114	Ovario. Ekawati NP.	S7
<i>Musa paradisiaca L. Var. Kayu.</i> Ningsih AW.	S1133	Padres. Septianingrum Y.	S1175
Mutación. Devianti L.	S79	Pandemia de COVID-19	
Nanopartículas. Fatimah F.	S936	Eka AR.	S1094
Neumonía. Dulcey Sarmiento LA.	500	Mardliyana NE.	S101
Neurodesarrollo fetal. Cabrera Lozada C.	805	Septianingrum Y.	S1175
Neurodesarrollo. Hernández-Flórez N.	791	Pandemia por COVID-19. Sánchez Gómez S.	S423
Neurodesarrollo. Hernández-Flórez N.	791	Pandemia.	
Neurofeedback. Arroyo-Alvis KE.	S514	Arenas-Villamizar VV.	S626
Niño pequeño. Wiliyanarti PF.	S137	González-R MJ.	S351, S459
Niño. Noviana U.	S292	Mesa-Lago C.	S342
Niños con retraso mental. Ananditha AC.	S164	Ose MI.	S251
Niños en edad escolar. Marini G.	S169	Ramos Montejó AM.	S692
Niños pequeños. Arini D.	S913	Rojas Loyola G.	429
Niños.		Zambrano LI.	S370
Safaah N.	S1019	Pandemias. Aguilar-Gamboa FR.	S436
Sanjaya A.	S198	Partograma. Ningrum WM.	S1215
Nivel de conocimiento del médico "serums" sobre el dominio académico, diagnóstico y técnico para la prevención temprana del cáncer de cuello uterino. Ibañez-Rodríguez J.	508	Patrones de crianza. Wiliyanarti PF.	S137
Nivel educativo. Bungawati A.	S191	Patrones de ingesta de alimentos. Marini G.	S169
Niveles de ansiedad. Mardliyana NE.	S101	Patrones de multimorbilidad y factores asociados en pacientes venezolanos hospitalizados: un estudio transversal. Marcano-Rojas MV.	114
Niveles de metales pesados de plomo y cadmio en el pez Baronang del sur de Sulawesi, Indonesia. Ikhtiar M.	721	Patrones. Marcano-Rojas MV.	114
Norepinephrine. García Regalado J.	158		
Número áureo. Lanz-Luces JR.	685		
Nutrición del lactante. Silva Fiestas J.	730		
Nutrición. De La Rosa-Balseiro M.	S485		

ÍNDICE VOLUMEN 130

PCR. Rosiyana NM.	S1074	Prevalencia de trastornos temporomandibulares y factores asociados en estudiantes de una universidad privada de Lima-Perú. Zevallos-Cabrera P.	759
Pediatría. De La Rosa-Balseiro M.	S485	Prevención. Gómez-Acosta A.	66
Percepción de enfermedad. Vinaccia S.	16	Prevención. Supinganto A.	S875
Percepción de salud general, estrés y condiciones sociolaborales en personal de enfermería en Colombia durante la pandemia. Gutierrez AM.	227	Primera infancia. Escobar-Gutiérrez GM.	S768
Percepción del efecto de la obesidad en las relaciones familiares. Salcedo Ramírez LM.	517	Lora Carrillo LJ.	S654
Percepción. Melizza N.	S265	Primigravidas. Supatmi S.	S119
Salcedo Ramírez LM.	517	Probióticos, prebióticos y simbióticos en el tratamiento de la obesidad: Una nueva visión. Vizueta Sánchez AS.	862
Percepciones sobre el depósito de agua potable para recarga de higiene en el saneamiento en la región de Indonesia. Purnawati Rahayu E.	S225	Probióticos. Vizueta Sánchez AS.	862
Perfil biofísico extendido. Gómez J.	246	Procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos. Shahul Hameed AB.	491
Perfil clinicopatológico de los pacientes con lesiones vesicales en el hospital Sanglah durante el período 2013-2017. Winarti NW.	S73	Procesamiento de hemocultivos positivos. Acevedo Pedroza M.	S845
Perfil clinicopatológico. Winarti NW.	S73	Procesamiento de hemocultivos. Mago de Querales H.	S836
Perfiles de salud mental positiva. Navarro-Obeid JE.	304	Procesamiento. Mago de Querales H.	S836
Período de incubación de enfermedades infecciosas. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Procesos cognitivos. Arroyo-Alvis KE.	S514
Perspectivas y evaluación del riesgo psicosocial en América Latina: una revisión sistémica de la literatura. Palacios Paternina IL.	S674	Producción de leche materna. Septianingrum Y.	S299
Perú (Fuente: DeCS BIREME). Román-Lazarte V.	481	Programa de intervención en salud mental durante el COVID-19 para adultos mexicanos. Briceño Rodríguez MB.	S540
Pez Baronang. Ikhtiar M.	721	Programa Web. Renaldi R.	S1046
Pez corcho. Mardiyah S.	S149	Programas de nutrición. Silva Fiestas J.	730
Phi. Lanz-Luces JR.	685	Promoción de la salud de las familias y docentes de educación infantil en la mejora de la cognición, compromiso y comportamiento para prevenir la transmisión de la COVID-19 en niños. Noviana U.	S292
Placenta. Martín Del Campo D.	555	Promoción. Noviana U.	S292
Plasma rico en plaquetas. Shahul Hameed AB.	491	Pronóstico. de Lima M.	135
Plomo (Pb). Ikhtiar M.	721	Torres-Criollo LM.	S393
¿Podría la percepción del entorno de aprendizaje digital afectar potencialmente la motivación de aprendizaje de los estudiantes de primer año de medicina? Un estudio durante la transición del aprendizaje a distancia debido a la pandemia COVID-19. Reza Utama M.	S407	Propiedades psicométricas del cuestionario de inclusión educativa (CIE) para contextos universitarios. Carrillo-Sierra SM.	S577
Polimorfismo de nucleótido simple. Medina C.	524	Prostáticas. Laksmi LI.	S60
Políticas de vacunaciones. González-R MJ.	S351	Proteasa transmembrana de serina 2 Cruz Mosquera FE.	577
Políticas públicas. Ruiz N.	S347	Proteína C reactiva. Rohmah MK.	S1160
Pospandemia. Gabaldón AJ.	S332	Proteína de la espiga. Mayora S.	85
Posrestricción. Djuwadi G.	S951	Prueba de actividad inmunomoduladora del extracto etanólico de madera de Sappan (<i>Caesalpinia Sappan L.</i>) en ratones (<i>Mus Musculus</i>) infectados por <i>Staphylococcus aureus</i> . Rohmah MK.	S1160
Prácticas docentes. Carrillo-Sierra SM.	S577	Prueba de embarazo. Zainiyah H.	S231
Prácticas preventivas. Kurnia AD.	S882	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Nurrosyidah IH.	S1153
Prácticas sexuales. Rincón Ramón JM.	S644		
Prebióticos. Vizueta Sánchez AS.	862		
Premalignas. Laksmi LI.	S60		
Presión aórtica central. Osadchuk MA.	276		
Presión arterial. Ningsih OS.	S1108		

Psicoeducación. Reliani R.	S113	el comportamiento de fumar entre los fumadores activos. Anwari F.	S1147
Psicología clínica. Briceño Rodríguez MB.	S540	Relaciones entre resiliencia, apoyo social, autoestima, emociones negativas, percepción de enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con diagnóstico artritis reumatoide. Vinaccia S.	16
Psicología de la salud. Gómez-Acosta A.	66	Relaciones familiares. Salcedo Ramírez LM.	517
Psicosocial. Bautista-Sandoval M.	S526	Relajación progresiva. Maftuchul Huda M.	S257
Pulmonar. Setiyowati E.	S928	Religiosidad. Dwidiyanti M.	S206
Punto de corte del marcador de proliferación Ki-67 en la diferenciación de lesiones prostáticas premalignas y malignas. Laksmi LI.	S60	Rendimiento académico. Ibañez-Rodríguez J.	508
Punto de corte. Laksmi LI.	S60	Reporte de caso. Fadhilaturrehmi F.	S26
Ramipril. Osadchuk MA.	276	Reporte de incidentes. Patmawati TA.	753
Rata. Rullyansyah S.	S143	República Dominicana: La respuesta a la pandemia de COVID-19 en 2021. Rathe M.	S382
Reanimación cardiopulmonar. Charry Borrero D.	142	República Dominicana. Rathe M.	S382
Recepción. De Izaguirre J.	S825	Reservorios de enfermedades. Aguilar-Gamboa FR.	S436
Recertificación médica. González-Inciarte ME.	170	Resiliencia y mediación: mecanismos de resolución de conflictos familiares en tiempos de la pandemia de SARS-CoV-2. Arenas-Villamizar VV.	S626
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. Shahul Hameed AB.	491	Resiliencia. Arenas-Villamizar VV.	S626
Redes neuronales artificiales. Navarro-Obeid JE.	304	Dwidiyanti M.	S206
Reducción del estrés basada en la atención plena. Septianingrum Y.	S1175	Prasetyo YB.	S1011
Reflexión crítica sobre los términos “aeróbico y anaeróbico” utilizados en fisiología del ejercicio. Bustos-Viviescas BJ.	182	Resistencia. Drummond-Suinaga T.	S856
Rehabilitación. Vintimilla Pesántez SA.	396	Reyes-Toribio AI.	637
Reinfección por SARS-CoV-2 en Venezuela: Análisis clínico-epidemiológico de una serie de casos. Sánchez Gómez S.	S423	Resolución de problemas. Prasetyo YB.	S1011
Reinfección por SARS-CoV-2. Sánchez Gómez S.	S423	Respuesta a la pandemia. Rathe M.	S382
Reinfección. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Respuesta comunitaria. Ose MI.	S251
Relación calidad de vida laboral de enfermería y burnout entre enfermeras: Una revisión sistemática. Rohita T.	S1205	Restricciones del aprendizaje en línea. Lenggogeni DP.	S957
Relación de la bupivacaína y la ropivacaína con la suavidad de la leche materna en pacientes de la maternidad. Ghufron M.	9	Restricciones e impactos percibidos de las experiencias de aprendizaje en línea de los estudiantes universitarios de Indonesia durante el COVID-19. Lenggogeni DP.	S957
Relación del cuadro de integridad de la piel en pacientes con accidente cerebrovascular con el uso de colchones antiescaras en el Hospital. Asman A.	S1068	Retina. Sasono W.	602
Relación entre el desarrollo de la alimentación y alteraciones en la motricidad orofacial. De La Rosa-Balseiro M.	S485	Retos ante los efectos de la pandemia de COVID-19: Introducción al suplemento. González-R MJ.	S323
Relación entre el estigma y la calidad de vida en personas con tuberculosis pulmonar en Java Oriental, Indonesia. Setiyowati E.	S928	Retraso del crecimiento. Safaah N.	S1019
Relación entre la lactancia materna exclusiva y el retraso del crecimiento entre los niños de 2 a 5 años en Indonesia. Safaah N.	S1019	Retraso en el crecimiento. Arini D.	S913
Relación entre los niveles de colesterol y		Retraso en el desarrollo. Sanjaya A.	S198
		Revisión exploratoria. Tuta-Quintero E.	382
		Revisión sistemática de la literatura: promoción de la salud mental en las organizaciones durante la pandemia por COVID-19. Hernández Villadiego LK.	S664
		Revisión sistemática. Tuta-Quintero E.	382
		Revisión. Setiyowati E.	S928
		Ribavirina. Medina C.	524

ÍNDICE VOLUMEN 130

Riesgo psicosocial. Palacios Paternina IL.	S674	Conceptos actuales. Urbina-Medina H.	S795
Rigidez vascular. Osadchuk MA.	276	Sepsis.	
Rinorrea. De Sousa-F A.	886	Acevedo Pedroza M.	S845
Riñón. Zagidovich Vezirkhanov A.	545	Troncone Á.	S821
Risoterapia. Lestari RF.	S271	Urbina-Medina H.	S795
Román Lazarte V. Asociación entre la percepción de violencia según el sexo de nacimiento y el contexto en el que vive la población LGBTI, Perú. Román Lazarte V.	473	Septic shock. García Regalado J.	158
Saber. Sari-I FP.	S944	Septicemia. Núñez Tamayo EJ.	S830
Salud mental positiva. Navarro-Obeid JE.	304	Servicio. Setiowati CI.	S896
Salud mental.		Servicios de salud.	
Briceño Rodríguez MB.	S540	Hidayah N.	873
Gómez-Acosta A.	66	Zainiyah H.	S231
Gutiérrez AM.	227	Servicios sostenibles para personas mayores en la ciudad de Malang: Un estudio cualitativo. Setiowati CI.	S896
Hernández Villadiego LK.	S664	Sexo. Hernández-Flórez N.	S743
Ramírez Vera YE.	S684	Shock séptico. Urbina-Medina H.	S795
Restrepo JE.	105	Silenciador. Maftuchul Huda M.	S257
Suryani A.	S869	Simbióticos. Vizueta Sánchez AS.	862
Salud pública. Rojas Loyola G.	429	Sin depresión para mi viejo corazón, antes y después del evento. de Lima M.	135
Salud sexual. Rincón Ramón JM.	S644	Síndrome de tensión premenstrual. Núñez-Troconis J.	586
Salud.		Síndrome Premenstrual y Desórdenes Disfóricos Premenstruales: Una Revisión Narrativa de la Etiología, Fisiopatología y Diagnóstico. Núñez-Troconis J.	586
Bautista-Sandoval M.	S526	Síntesis de nanopartículas de manganeso de extracto de té Oolong mediante el método de sonicación para un medio de contraste oral natural en colangiopancreatografía por resonancia magnética. Fatimah F.	S936
Noviana U.	S292	Síntomas físicos. Tukan RA.	S276
Palacios Paternina IL.	S674	Síntomas mentales. Tukan RA.	S276
Sangre, incompatibilidad y audición. Páez-Ruiz V.	831	Sistema de información de gestión del centro de salud pública basado en la web utilizando codeignetry técnicas Ajax en el Centro de Salud Pública. Renaldi R.	S1046
Sappan wood. Rohmah MK.	S1160	Sistema de información. Renaldi R.	S1046
Sarna. Mukarromah N.	S176	Sitios web. Niño-Vega JA.	S618
SARS-CoV-2.		Sobrepeso. Vizueta Sánchez AS.	862
Aguilar-Gamboa FR.	S436	Soledad. Lita L.	S245
Arenas-Villamizar VV.	S626	<i>Streptococcus sp.</i> Nurrosyidah IH.	S1153
Cabrera Lozada C.	805	Subtipos similares a células madre en el cáncer de mama triple negative. Betty B.	S87
Garmendía JV.	817	Sueño. Ramos Montejo AM.	S692
Martín Del Campo D.	555	Suicidio. Gelvez-Gafaro LM.	S595
Romo Castillo H.	S362	Supervivencia. Isnuwardana R.	27
Torres-Criollo LM.	S393	Surviving sepsis. García Regalado J.	158
Satisfacción laboral. Rohita T.	S1126	Sustentable. Setiowati CI.	S896
Segmento de riñón. Zagidovich Vezirkhanov A.	545	Tabaquismo. Ningsih OS.	S1108
Segunda etapa del trabajo de parto. Supatmi S.	S119	TAH BSO. Tukan RA.	S1038
Seguridad del paciente.		Tai Chi. Abdullah K.	S107
Patmawati TA.	753		
Rojas Loyola G.	439		
Seguridad en el trabajo. Lotero Vasquez DF. 7 8 1			
Seguridad y salud en el trabajo, perspectivas metodológicas de investigación. Lotero Vasquez DF.	781		
Sensibilidad. Drummond-Suinaga T.	S856		
Sentido de coherencia en estudiantes de medicina en una universidad colombiana, estudio observacional. Cadena Buitrago GP.	339		
Sentido de coherencia. Cadena Buitrago GP.	339		
Sepsis, Bacteriemia y Fungemia en pediatría.			

ÍNDICE VOLUMEN 130

Té Oolong. Fatimah F.	S936	Anaya L.	95
Técnicas diagnósticas. Ibañez-Rodríguez J.	508	Tratamiento. Rojas Malpica C.	S399
Tejido adiposo. Botero-González D.	853	3D pageflip. Andriati R.	S1060
Telemedicina. Urdaneta JR.	643	Tuberculosa. Delyuzar D.	S56
Telesalud. Hidayah N.	873	Tuberculosis.	
Temperatura. Aguilar-Gamboa FR.	S436	Qomariyah FN.	S1196
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.	532	Setiyowati E.	S928
Terapéutica de ARN. Ayu Rezkitha YA.	357	Supinganto A.	S875
Terapia alternativa complementaria. Malini H.	S967	Tumefacción. Collein I.	S981
Terapia con plasma de convalecientes. Isnuwardana R.	27	Tumor fibroso solitario/hemangiopericitoma de ovario: reporte de un caso raro y revisión de la literatura. Nurwiyeni N.	S3
Terapia de plasma de convalecientes en pacientes graves con COVID-19 en el hospital público regional del norte de Kalimantan: análisis de supervivencia. Isnuwardana R.	27	Tumor fibroso. Nurwiyeni N.	S3
Terapia de relajación muscular progresiva. Anggraini SN.	S1081	Tumor mediastínico. Mahendra Dewi IG.	S36
Terapia del entorno basada en la influencia de la virtud local en la aceptación de la comunidad en pacientes con trastornos mentales. Djuwadi G.	S951	Tumor mixto mülleriano. García V.	879
Terapia del medio. Djuwadi G.	S951	Tumor neuroendocrino bien diferenciado del apéndice. Durry MF.	S64
Teratoma inmaduro. Ekawati NP.	S7	Tumor neuroendocrino. Durry MF.	S64
Teratoma ovárico inmaduro en mujeres jóvenes: informes de dos casos y revisión de la literatura. Ekawati NP.	S7	Tumores uterinos (Fuente: DeCS BIREME). Ibañez-Rodríguez J.	508
Test hisopado nasal. De Sousa-F A.	886	Turno. Erianti S.	S1114
TIC. Torres-Rojas IS.	S779	Twist. Betty B.	S87
Timoma tipo A en un varón de 56 años: reporte de un caso. Mahendra Dewi IG.	S36	Úlceras del pie diabético. Malini H.	S967
Timoma. Mahendra Dewi IG.	S36	Un análisis de la experiencia de los adultos mayores utilizando la aplicación GALASEMA. Nahariani P.	S1025
Tipo salvaje. Devianti L.	S79	Un estudio comparativo de la soledad en adultos mayores basado en el lugar de residencia en Indonesia. Lita L.	S245
Tiroides. Mahendra Dewi I.	S15	Una aproximación teórica de la educación infantil y su relación con el desarrollo emocional en la primera infancia. Escobar-Gutiérrez GM.	S768
TNBC. Betty B.	S87	Una bioética para dos años de pandemia. Rojas Loyola G.	429
Transmisión intrauterina. Martín Del Campo D.	555	Una descripción general de los niveles de ansiedad en mujeres embarazadas durante la pandemia de COVID-19. Mardliyana NE.	S101
Transporte. De Izaguirre J.	S825	Unidades de consultoría de ética clínica en la red de atención hospitalaria: una salida óptima. Rojas Loyola G.	165
Traspaso. Erianti S.	S1114	Universidad. Carrillo-Sierra SM.	S577
Trasplante cardíaco. Espinosa-Mejía R.	848	Universidades. Niño-Vega JA.	S618
Trastorno de estrés postraumático post COVID-19: una revisión exploratoria. Tuta-Quintero E.	404	Universitarios de psicología. Hidalgo Espinoza E.	S558
Trastornos de estrés postraumático. Tuta-Quintero E.	404	Urolitiasis. Andriati R.	S1060
Trastornos de la articulación temporomandibular. Zevallos-Cabrera P.	759	Usuario de teléfono inteligente. Wiliyanarti PF.	S137
Trastornos del sueño. Osadchuk MA.	276	Utilización del servicio VCT. Ovari I.	S990
Trastornos mentales. Djuwadi G.	S951	Vacunación contra la COVID-19, retos y desafíos para el sistema de salud hondureño hasta mayo de 2021. Zambrano LI.	S370
Trastornos por estrés postraumático. Lambis		Vacunación. Zambrano LI.	S370
		Vacunas anti-COVID-19. Álvarez Gómez R.	S450

ÍNDICE VOLUMEN 130

Vacunas. Briceño-León R.	S336	López-Loyo ES.	195,454,674,899
Valoración doppler del crecimiento intrauterino restringido: comportamiento del índice de rendimiento miocárdico modificado.		VIH-SIDA. Pratama AP.	708
Cadena L.	53	Vimentina. Betty B.	S87
Vape. Sasputra IN.	S95	Violencia contra la mujer. Lambis Anaya L.	95
Variables psicosociales. Gómez-Acosta A.	66	Violencia de género. Román Lazarte V.	473
Vasopressin. García Regalado J.	158	Violencia intrafamiliar. Arenas-Villamizar VV.	S626
Vejez. Restrepo JE.	105	Violencia.	
Vejiga urinaria. Winarti NW.	S49	Harmiardillah S.	S1119
Venezuela.		Javela JJ.	S475
Álvarez Gómez R.	S450	Román Lazarte V.	473
González-R MJ.	S459	Virtud local. Djuwadi G.	S951
Marcano-Rojas MV.	114	Viruela símica y embarazo: Revisión. Gómez J.	616
Martínez-Millán AS.	35	Viruela símica. Gómez J.	616
Román-Lazarte V.	481	Virus del SARS. Cruz Mosquera FE.	577
Sánchez Gómez S.	S423	Volumen sanguíneo. Troncone Á.	S821
Venezuelan medical students. Romero-Reveron R.	317	Vómitos. Ariyanti R.	S1054
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas.		WCAG 2.1. Niño-Vega JA.	S618
		¿Y después de la pandemia? Gabaldón AJ.	S332