



GACETA MEDICA

DE CARACAS

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

DR. LUIS RAZETTI

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



VOLUMEN 131 - Nº 1

Enero - Marzo 2023

Caracas - Venezuela

Indizada en

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

Gaceta Médica de Caracas

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

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

Dr. Luis Razetti

Primer número publicado el 15 de abril de 1893

Editor En Jefe

Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Volumen 131

Nº 1

Enero-Marzo 2023

Í N D I C E

EDITORIAL

La inteligencia artificial: de lo real a lo probable
Enrique Santiago López-Loyo

1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Aptitud física y calidad de vida en personas diagnosticadas con enfermedad renal crónica en diálisis
Kelly Mercedes Diaz Theran, María Alexandra Gutiérrez Calderón, Carmen Cadrazco Salcedo, Rosana Martínez
Carazo, Xilena Gil Franco, Eidy María Contreras Banques

5

Compromiso académico en estudiantes peruanos de enfermería al retorno a las clases presenciales
Edwin Gustavo Estrada Araoz, Marilú Farfán Latorre, Willian Gerardo Lavilla Condori, Jhemy Quispe Aquise,
Libia Rocío Velásquez Bernal, Libertad Velásquez Giersch, Néstor Antonio Gallegos Ramos

15

Educación basada en la cultura sobre alfabetización en salud sobre el retraso en el crecimiento en comunidades
del sur de Sulawesi, Indonesia
Asriadi, Nurnainah, A. Adriana Amal, Syamsiah Rauf, Haeril Amir

24

Determinante del retraso en el crecimiento en niños de 12 a 24 meses de edad durante la era de la pandemia
de COVID-19 en la ciudad de Makassar
Asni Syamsu Alam, Wahiduddin, Ansariadi, Nur Nasry Noor, Muhammad Syafar, Healthy Hidayanty

31

Adherencia al tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una Unidad de Medicina Familiar
del Instituto Mexicano del Seguro Social
Martha Viviana Castañeda-Hernández, Oswaldo Sinoe Medina-Gómez

40

Frecuencia y características asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos
de una clínica de Cajamarca, Perú
Keila Guillermina Vásquez-Zamora, Danny Omar Suclupe-Campos, Luis Castillo-Rivadeneira I a, Gabriel Alcántara
De La Rosa, Heber Silva-Díaz

46

Cáncer de mama en la provincia. La axila postneoadyuvancia
Wilmar de Jesús Briceño R, Francisco López, Alexandra Malpica J, María Ruby Justo, Ana Carolina Araque

52

Trastornos mentales comunes en estudiantes de una institución de formación inicial docente
Edwin Gustavo Estrada Araoz, Jhemy Quispe Aquise, Libertad Velásquez Giersch, Néstor Antonio Gallegos Ramos

59

Perspectiva de docentes y padres sobre incidentes de abuso sexual infantil en áreas rurales, en Indonesia
Suriah Suriah, Nasrah Nasrah

67

Subtipos moleculares de cáncer de mama basados en estudios de inmunofenotipo
Enrique López-Loyo, Diana López-Jelenkovic

74

Salud mental y estrategias de afrontamiento en mujeres que sufren violencia doméstica en Indonesia Nurul Ilimi, Suriah, Sudirman Nasir, Ridwan Mochtar Thaha, Yahya Thamrin, Ansariadi	92
Eficacia basada en ASWAJA An Nahdliyah sobre el comportamiento de cuidados, el desempeño de seguridad del paciente y la calidad del servicio Yanis Kartini, Nursalam, Ahsan, Imamatul Faizah, Siti Damawiyah, Abd Nasir	100
Tumores de ovario: evaluación del estatus ganglionar mediante el uso de azul patente. Experiencia en Venezuela Johatson Freytez Tovar, Franco Calderaro Di Ruggiero, Viviana García Azuaje	111
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis. Una revisión de alcance Daniela Rodríguez Quintero, Nayibe Endo Collazos, Adriana Monsalve García, Leidy Tatiana Delgado Baloco, Laura Valentina Ortiz Portela	132
Anemia hemolítica autoinmune: una visión actual desde la inmunopatogenia hasta el tratamiento Francis Crespo Serrano, Soriuska Mayora Hernández, Inirida Belisario Gómez, Christian Medina, Alexis García Piñero	142
Efecto de la instrucción en conciencia morfológica en usuarios con dislexia. Revisión sistemática Junny Alejandra Camejo-Rodríguez, Víctor Caicedo-Téllez, Ginna Pérez-Reyes, Vivian Vanessa Arenas-Villamizar, María Carolina Martínez-Santana, Diego Rivera-Porras	159
CRISPR y edición de genes en la terapia del VIH: una revisión exploratoria Eduardo Tuta-Quintero, Camila Martínez Ayala, Miguel Ángel Molina Ardila, Rodrigo Sanabria Sarmiento, Carlos Felipe Gonzalez Sotelo, Giannella Cianci De León, Daniela F. Pérez Mantilla, Santiago Rhenals Acuña, Estefanía Collazos Bahamon, Yesid Fabian Mantilla Flórez, Alejandro Rueda Rodríguez, Juan Pimentel	179
Factores de virulencia de los componentes de <i>Porphyromona gingivalis</i> : una revisión narrativa Manuel Jesús Godínez-López, Juan Pablo Loyola-Rodríguez, María de Lourdes Márquez-Corona, América Patricia Pontigo-Loyola, Gladys Remigia Acuña-González, Mariana Mora-Acosta, Salvador Eduardo Lucas-Rincón, Taurino Amílcar Sosa-Velasco, Carlo Eduardo Medina-Solís	188
Ideación suicida en estudiantes universitarios. Un análisis bibliométrico de la producción científica mundial de 1973 a 2021 Yury Estefanía Perdomo Jurado, Ángela Gisette Caro Delgado, Diana Jiménez Giraldo, Jorge Armando Cárdenas López, Lucía Venegas Morales	200
Evidencia neuromorfológica del estilo cognitivo independiente del campo de Witkin Edward Javier Acero-Mondragon, Eduardo A Tuta-Quintero	215
Uso de Estrategias de Soporte Respiratorio No Invasivas en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2. Una revisión de alcance Daniela Rodríguez Quintero, Adriana Monsalve García, Stephanie Giraldo Melenje	222
CASOS CLÍNICOS	
Teratoma monodérmico: struma ovarii, tumor germinal infrecuente asociado a teratoma quístico maduro contralateral. Reporte de un caso Fabiola Bolívar, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Mikhael Karim Chidiak Tawil, María Nastasi Basile, Johatson Freytez, Elizabeth Belandria	232
Tumor de células de la granulosa del ovario: recurrencia tardía. Reporte de un caso Ernesto Lara Velasquez, Franco J Calderaro Di Ruggiero, Rezić Marko Skiljo	237
VARIOS	
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	242
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	248

Gaceta Médica de Caracas

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

Founded March 13, 1893

By

Dr. Luis Razetti

First number published on April 15, 1893

Editor In Chief

Dr. Enrique Santiago López-Loyo

Volume 131

No. 1

January-March 2023

I N D E X

EDITORIAL

Artificial intelligence: From the real to the probable
Enrique Santiago Lopez-Loyo 1

ORIGINAL ARTICLES

Physical fitness and quality of life in people diagnosed with chronic kidney disease on dialysis
Kelly Mercedes Diaz Theran, Maria Alexandra Gutierrez Calderon, Carmen Cadrazco Salcedo, Rosana Martinez
Carazo, Xilena Gil Franco, Eidy Maria Contreras Banques 5

Academic engagement in Peruvian nursing students upon returning to face-to-face classes
Edwin Gustavo Estrada Araoz, Marilu Farfan Latorre, Willian Gerardo Lavilla Condori, Jhemy Quispe Aquisé,
Libia Rocio Velasquez Bernal, Libertad Velasquez Giersch, Nestor Antonio Gallegos Ramos 15

Culture-Based Education on Health Literacy About Stunting in Communities in South Sulawesi, Indonesia
Asriadi, Nurnainah, A. Adriana Amal, Syamsiah Rauf, Haeril Amir 24

Determinant of stunting in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic era in Makassar City
Asni Syamsu Alam, Wahiduddin, Ansariadi, Nur Nasry Noor, Muhammad Syafar, Healthy Hidayanty 31

Adherence to treatment of chronic obstructive pulmonary disease in a Family Medicine Unit of the Mexican
Social Security Institute
Martha Viviana Castaneda-Hernandez, Oswaldo Sinoe Medina-Gomez 40

Frequency and characteristics associated with *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients from
a clinic in Cajamarca, Peru
Keila Guillermina Vasquez-Zamora, Danny Omar Suclupe-Campos, Luis Castillo-Rivadeneira, Gabriel Alcantara
De La Rosa, Heber Silva-Diaz 46

Breast cancer in the province. The axilla postneoadjuvance
Wilmar de Jesus Briceno R, Francisco Lopez, Alexandra Malpica J, Maria Ruby Justo, Ana Carolina Araque 52

Common mental disorders in students of an initial teacher training institution
Edwin Gustavo Estrada Araoz, Jhemy Quispe Aquisé, Libertad Velasquez Giersch, Nestor Antonio Gallegos Ramos 59

The perspective of Teachers and Parents Regarding Child Sexual Abuse Incidents in Rural Areas, in Indonesia
Suriyah Suriyah, Nasrah Nasrah 67

Molecular subtypes of breast cancer based on immunophenotype studies
Enrique Lopez-Loyo, Diana Lopez-Jelenkovic 74

Mental health and coping strategies in women experiencing domestic violence in Indonesia Nurul Ilmi, Suriah, Sudirman Nasir, Ridwan Mochtar Thaha, Yahya Thamrin, Ansariadi	92
Effectiveness of ASWAJA An Nahdliyah-based caring training on caring behavior, performance in patient safety and service quality Yanis Kartini, Nursalam, Ahsan, Imamatul Faizah, Siti Damawiyah, Abd Nasir	100
Ovarian tumors: Evaluation of node status using patent blue. Experience in Venezuela Johatson Freytez Tovar, Franco Calderaro Di Ruggiero, Viviana Garcia Azuaje	111
 REVIEW ARTICLES	
Effectiveness of respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation programs in patients with Sarcoidosis. A scoping review Daniela Rodriguez Quintero, Nayibe Endo Collazos, Adriana Monsalve Garcoa, Leidy Tatiana Delgado Baloco, Laura Valentina Ortiz Portela	132
Autoimmune hemolytic anemia: A current view from immunopathogenesis to treatment Francis Crespo Serrano, Soriuska Mayora Hernandez, Inirida Belisario Gomez, Christian Medina, Alexis Garcia Pinero	142
Effect of instruction on morphological awareness in users with dyslexia. Systematic review Junny Alejandra Camejo-Rodriguez, Victor Caicedo-Tellez, Ginna Perez-Reyes, Vivian Vanessa Arenas-Villamizar, Maria Carolina Martinez-Santana, Diego Rivera-Porras	159
CRISPR and gene editing in HIV therapy: A scoping review Eduardo Tuta-Quintero, Camila Martinez Ayala, Miguel Angel Molina Ardila, Rodrigo Sanabria Sarmiento, Carlos Felipe Gonzalez Sotelo, Giannella Cianci De Leon, Daniela F. Perez Mantilla, Santiago Rhenals Acuña, Estefania Collazos Bahamon, Yesid Fabian Mantilla Florez, Alejandro Rueda Rodriguez, Juan Pimentel	179
Virulence factors of the components of <i>Porphyromona gingivalis</i> : A narrative review Manuel Jesus Godinez-Lopez, Juan Pablo Loyola-Rodriguez, Maria de Lourdes Marquez-Corona, America Patricia Pontigo-Loyola, Gladys Remigia Acuna-Gonzalez, Mariana Mora-Acosta, Salvador Eduardo Lucas-Rincon, Taurino Amilcar Sosa-Velasco, Carlo Eduardo Medina-Solis	188
Suicidal ideation in college students. A bibliometric analysis of global scientific output from 1973 to 2021 Yury Estefania Perdomo Jurado, Angela Gisette Caro Delgado, Diana Jimenez Giraldo, Jorge Armando Cardenas Lopez, Lucia Venegas Morales	200
Neuromorphological evidence for Witkin's field-independent cognitive style Edward Javier Acero-Mondragon, Eduardo A Tuta-Quintero	215
Use of Non-Invasive Respiratory Support Strategies in pediatric patients with SARS-CoV-2. A Scoping Review Daniela Rodriguez Quintero, Adriana Monsalve Garcia, Stephanie Giraldo Melenje	222
 CLINICAL CASES	
Carcinosarcoma: Malignant mixed Müllerian tumor of the cervix. Case report Fabiola Bolivar, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Mikhael Karim Chidiak Tawil, Maria Nastasi Basile, Johatson Freytez, Elizabeth Belandria	232
Ovarian granulosa cell tumor: Late recurrence. A case report Ernesto Lara Velasquez, Franco J Calderaro Di Ruggiero, Rezic Marko Skiljo	237
 VARIOUS	
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	242
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	248

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 2022-2024

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	marinogonzalez@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 2022-2024

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
horaciovann@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 2022-2024

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
Myriam Marcano Torres
Carlos Rojas Malpica

lopezloyoe@gmail.com
lcr13118@gmail.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
drjmrodriguezr@yahoo.es
rafa1636@yahoo.es
maritzamanueladaniela@gmail.com
mmarcano@hotmail.es
carlucho2013@gmail.com

Presidente: Dra. Myriam Marcano Torres

Secretario: Dr. Carlos Rojas Malpica

10. COMISIÓN EDITORA DEL PORTAL WEB

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

lcr13118@gmail.com
maritzamanueladaniela@gmail.com
mariaeugenialandaeta1@gmail.com
grojasloyola@gmail.com
cevallosjl@gmail.com
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, doble ciego, 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.

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

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

inapelables, sean aquellos arbitrados o no. Los comentarios y recomendaciones de los árbitros serán recibidos en forma escrita, y de manera anónima, se enviarán a los autores.

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

- Artículos de revisión
- Artículos originales
- Artículos especiales
- Casos clínicos
- Historia y filosofía de la medicina
- Información epidemiológica
- Bioética
- Comunicaciones breves
- Perlas de observación
- Noticias y cartas al editor
- Varios

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

EDITORIALES

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

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

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

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

NORMAS PARA LOS AUTORES

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: Aotün-Soulié C. Estado actual de la salud en Venezuela. En: Aotün-Soulié C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.87-124- (No lleva "Edición por tratarse de la primera).

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

NORMAS PARA LOS AUTORES

manuscrito, siguiendo los lineamientos citados para los manuscritos de GMC.

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

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

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

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

COMUNICACIONES BREVES

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

BIOÉTICA

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

EL MÉDICO Y LA LEY

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

NOTICIAS Y CARTAS AL EDITOR

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

artículos originales, reuniendo lo siguiente:

1. Ser breve. Llenar 2 páginas en la revista impresa, aunque los manuscritos que excedan este pueden ser ocasionalmente aceptados para su publicación en la discreción de los editores. En general, una Carta al Editor no debe exceder de 1 000 palabras, sin incluir las leyendas, figuras y referencias. Tener en cuenta: que al superar significativamente estos límites puede ser devuelto a los autores para acortar antes de la revisión.
2. Título breve y relevante en una página.
3. Resumen corto que integre las conclusiones del informe para un público con orientación clínica.
6. Nombre(s) del autor(es), títulos académicos, instituciones(s) y ubicación.
7. Un máximo de nueve referencias.
8. Se limitará a un total de 2 figuras y/o cuadros.

Presentación del manuscrito

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

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

Los trabajos se deben enviar en versión electrónica en un archivo de Microsoft Word a los correos:

editorseniorgmc@gmail.com

astern88@gmail.com

editorenjefegmc@gmail.com

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

Suscripciones, correspondencia y canjes deben solicitarse y dirigirse al Apartado de Correo 804, Caracas 1010-A Venezuela.

Academia Nacional de Medicina, Palacio de las Academias, Bolsa a San Francisco - Caracas 1010- Venezuela.

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

Biblioteca Academia Nacional de Medicina. Teléfono: (+58-12) 481.89.39. e-mail: bibliotanm@yahoo.es

Textos, arte y publicidad: ATEPROCA. Teléfono: (+58-212) 793.51.03 Fax: (+58-212) 781.17.37

<http://www.ateproca.com> • E-mail: ateproca@gmail.com

La inteligencia artificial: de lo real a lo probable

Enrique Santiago López-Loyo

El tema sobre la Inteligencia Artificial (IA) fue introducido en 1956 en la Universidad de Dartmouth en Estados Unidos, por un grupo de catedráticos que analizaban la forma como las máquinas podían simular las actividades propias de la inteligencia humana. De manera progresiva, desde la mecanización de los procesos industriales, pasando por la automatización de actividades bajo condiciones extremas como las misiones espaciales, operaciones bélicas y las aplicaciones en la biomedicina para diagnóstico y tratamiento de patologías, se ha generalizado el uso de las tecnologías que minimizan la participación del hombre en los procesos cada vez más complejos. En la IA la computación ha generado respuestas para la simplificación de las actividades humanas, cambiando el estilo de vida de las personas y se ha convertido en una estrategia de desarrollo para los países, estimulando la competitividad y aminorando los costos de producción, sin embargo, se ha comprometido la masa laboral por reducción de la necesidad de contrataciones de personal

calificado. Como fenómeno social, este proceso se potenció en tiempos de pandemia al poner a prueba el trabajo a distancia que incluía la escolaridad y las decisiones gerenciales. Para estructurar la IA se ha desarrollado de forma progresiva la obtención de la llamada “Big data” para mejorar la tasa de reconocimiento y la precisión a partir del desarrollo y amplificación del internet, logrando una interconexión de datos con identificación de perfiles de consumo y focalización de los mercados (1,2).

En la medicina la IA ha sido el fundamento de avances importantes para mejorar la atención al paciente, favoreciendo la aceleración de procesos y afinando la precisión de los diagnósticos (3). Los progresos en este sentido han sido indudables, sin embargo, falta integrar estos avances que se han limitado a especialidades como la cirugía de invasión mínima, la patología, dermatología, la oftalmología y sin lugar a dudas en la radiología. Otro aspecto que no deja de ser significativo es el aumento de los costos de la atención médica, si basamos la práctica clínica a partir de un principio tecnológico y además estos cambios de atención minimizan la pertinencia de una buena relación médico-paciente.

La aplicación de la IA en la educación médica, a pesar de su desarrollo ha sido limitada, sin embargo se ha centralizado en la mayoría de los casos a afianzar los avances de la cirugía robótica, así como la utilización de los recursos de la imagenología digital (4).

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).

EDITORIAL

En los últimos meses ha habido una explosión en la aparición de aplicaciones de IA, que ponen a disposición de cualquier persona una poderosa herramienta que es capaz de producir cosas inimaginables hasta ahora, tales como la realización de un discurso automático con solo introducir palabras clave, ejecutar una presentación electrónica de temas específicos o planes de gerencia empresarial con solo cargar la data base de requerimientos y hasta producir películas o escribir libros y ensayos con una impecable redacción y correlación conceptual. No dudamos que revistas como la Gaceta Médica de Caracas podrán a futuro, a través de estas aplicaciones, arbitrar trabajos para publicación con resultados electrónicos que desafían los protocolos actuales de evaluación por pares, los cuales garantizan el control idóneo de la calidad del producto editorial. De acuerdo con todo esto consideramos que sin duda estamos a las

puertas de un nuevo portal de transformación que pondrá una vez más a prueba la preservación de las capacidades intelectuales del ser humano, un portal que nos conduce de lo real a lo probable.

REFERENCIAS

1. Zhang C, Lu Y. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *J Industrial Information Integration*. 2021;23:100224.
2. Allam Z, Dhunny ZA. On big data, artificial intelligence and smart cities. *Cities*. 2019;89:80-91.
3. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2019;28(2):73-81.
4. Chan SK, Zary N. Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR Medical Education*. 2019;5(1):e13930.

Artificial intelligence: From the real to the probable

Enrique Santiago López-Loyo

The subject of Artificial intelligence (AI) was introduced in 1956 at Dartmouth University in the United States, by a group of professors who were analyzing the way in which machines could simulate the activities of human intelligence. Progressively, from the mechanization of industrial processes, through the automation of activities under extreme conditions such as space missions, war operations, and applications in biomedicine for diagnosis and treatment of pathologies, the use of technologies that minimize the participation of man in increasingly complex processes. In AI, computing has generated answers for the simplification of human activities, changing the lifestyle of people, and has become a development strategy for countries, stimulating competitiveness and reducing production costs, however, the workforce has been compromised by reducing the need to hire qualified personnel. As a social phenomenon, this process was enhanced in times of pandemic by testing remote work that included schooling and managerial decisions. To structure the AI, obtaining the so-called “Big data” has been progressively developed

to improve the recognition rate and accuracy from the development and amplification of the internet, achieving an interconnection of data with the identification of consumer profiles and targeting. of the markets (1,2).

In medicine, AI has been the foundation of important advances to improve patient care, favoring the acceleration of processes and refining the accuracy of diagnoses (3). Progress in this regard has been undoubted, however, these advances need to be integrated, which have been limited to specialties such as minimally invasive surgery, pathology, dermatology, ophthalmology, and, without a doubt, radiology. Another aspect that is still significant is the increase in medical care costs if we base clinical practice on a technological principle, furthermore, these changes in care minimize the relevance of a good doctor-patient relationship.

The application of AI in medical education, despite its development, has been limited; however, it has been centralized in most cases to consolidate the advances in robotic surgery, as well as the use of digital imaging resources (4).

In recent months there has been an explosion in the appearance of AI applications, which make available to anyone a powerful tool that is capable of producing things unimaginable until now, such as making an automatic speech by simply entering keywords, executing an electronic presentation of specific topics or business management plans

ORCID: 0000-0002-345-5894

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

by simply loading the database of requirements and even producing films or writing books and essays with impeccable writing and conceptual correlation. We do not doubt that journals such as the *Gaceta Medica de Caracas* will be able in the future, through these applications, to arbitrate papers for publication with electronic results that defy the current peer review protocols, which guarantee the proper control of the quality of the editorial product. In accordance with all this, we believe that we are undoubtedly at the gates of a new portal of transformation that will test once again the preservation of the intellectual capacities of the human being, a portal that leads us from the real to the probable.

REFERENCES

1. Zhang C, Lu Y. Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *J Industrial Information Integration*. 2021;23:100224.
2. Allam Z, Dhunny ZA. On big data, artificial intelligence and smart cities. *Cities*. 2019;89:80-91.
3. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies*. 2019;28(2):73-81.
4. Chan SK, Zary N. Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR Medical Education*. 2019;5(1):e13930.

Aptitud física y calidad de vida en personas diagnosticadas con enfermedad renal crónica en diálisis

Physical fitness and quality of life in people diagnosed with chronic kidney disease on dialysis

Kelly Mercedes Diaz Theran¹, María Alexandra Gutiérrez Calderón², Carmen Cadrazco Salcedo³, Rosana Martínez Carazo⁴, Xilena Gil Franco⁵, Eidy María Contreras Banques⁶

RESUMEN

Objetivo: El propósito estuvo enmarcado en identificar los niveles de aptitud física y calidad de vida en personas diagnosticadas con enfermedad renal crónica (ERC), teniendo presente que esta enfermedad va en aumento a nivel mundial, donde los pacientes que la padecen sufren de complejos daños multisistémicos. **Método:** La metodología fue cuantitativa con un alcance descriptivo, con la aplicación de instrumentos para evaluar variables sociodemográficas, las dimensiones de calidad de vida a partir de la escala de WHOQOL-BREF; una serie de pruebas funcionales que evaluaron la aptitud física de los pacientes. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS, realizando un estudio

univariado y bivariado de las variables. **Resultados:** Indican, la relación hombre mujer es de 2:1; el 47,4 % de los evaluados presentó sobrepeso, al evaluarles la resistencia el 44,73 % se encuentran con un VO2 Máximo deficiente con insuficiente flexibilidad en el 100 % de los evaluados, con una percepción global de la calidad de vida clasificada como poca, el 55,3 % insatisfecho con la dimensión física, un 52,6 % poco satisfecho con la dimensión psicológica y social pero el 42,1 satisfecho con la dimensión ambiental. **Conclusión:** Los datos obtenidos reflejan una necesidad o la oportunidad para potenciar estudios de la aptitud física en los pacientes con diagnóstico de ERC atendiendo a los resultados de las pruebas, que reflejan disminución de la fuerza muscular, un déficit en la capacidad ventilatoria, y alteraciones en la flexibilidad lo que los vuelve propensos a lesiones y alteraciones cardiovasculares.

Palabras clave: Aptitud física, calidad de vida, enfermedad renal crónica, diálisis.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.2>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-1439>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7576-5273>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9571>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0087-8377>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-1439>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-1439>⁶

¹Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: kelly.diazth@gmail.com

²Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: Maria.gutierrez@cecar.edu.co

³Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: carmen.cadrazco@cecar.edu.co

⁴Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: rosana.martinez@cecar.edu.co

⁵Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: xilena.gilf@cecar.edu.co

⁶Corporación Universitaria del Caribe, Facultad de Humanidades y Educación, Sincelejo, Sucre. E-mail: eidy.contreras@cecar.edu.co

Recibido: 15 de septiembre de 2022

Aceptado: 2 de febrero 2023

Autor de correspondencia: Kelly Diaz Theran. E-mail: kelly.diaz@cecar.edu.co

SUMMARY

Objective: *The purpose was framed in identifying the levels of physical fitness and quality of life in people diagnosed with chronic kidney disease (CKD), bearing in mind that this disease is increasing worldwide, where patients suffering from it suffer from complex multisystemic damage.* **Method:** *The methodology used in the research was quantitative with a descriptive scope, with the application of an instrument that allowed us to investigate socio-demographic variables such as sex, age, marital status, schooling, socioeconomic status, and occupation. A functional test was also applied to evaluate the physical fitness of the patients. The SPSS statistical program was used for data analysis, performing a univariate and bivariate study of the study variables.* **Results:** *They indicate that the male-to-female ratio is 2:1; 47.4 % of those evaluated are overweight, when evaluating resistance 44.73 % are found with a VO2 Max classified as deficient with insufficient flexibility in 100% of those evaluated, with an overall perception of quality of life classified as poor, 55.3 % dissatisfied with the physical dimension, 52.6 % dissatisfied with the psychological and social dimension but 42.1 % satisfied with the environmental dimension.* **Conclusion:** *The data obtained reflect a need or an opportunity to promote physical fitness studies in patients diagnosed with CKD in view of the results of the tests, which reflect a decrease in muscle strength, a deficit in ventilatory capacity, and alterations in flexibility, which makes them prone to injuries and cardiovascular alterations.*

Keywords: *Physical fitness, quality of life, chronic kidney disease, dialysis.*

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la enfermedad renal crónica (ERC), es considerada como un problema de salud pública en diferentes países, se considera que afecta aproximadamente al 10 % de la población adulta en diferentes partes del mundo (1); convirtiéndose en una complicación de salud por su alta prevalencia e incidencia en diversas enfermedades crónicas degenerativas, que al no ser controladas a tiempo pueden ocasionar la muerte. La ERC se convierte en un estadio terminal que requiere de un tratamiento de sustitución renal, como la hemodiálisis y el trasplante de riñón (2).

La enfermedad renal crónica (ERC) es un padecimiento que involucra una pérdida

progresiva de la capacidad de los riñones para eliminar sustancias de desecho del organismo, lo que termina manifestándose en complejos daños multisistémicos; si bien es cierto es una patología progresiva sus principales factores de riesgo pueden ser modificados a través de los estilos de vida saludables, buenos hábitos de salud (3,4).

Igualmente, los factores modificables y los no modificables como antecedentes familiares y personales son determinantes para la prevalencia de la ERC, por tal razón es de vital importancia entender cómo prevenir y tratar este mal y sus componentes asociados, así como también optimizar las orientaciones de su tratamiento en aras de mejorar la calidad de vida del paciente (4,5).

Es importante reconocer que en la medida que la ERC progresa aumenta el nivel de riesgo de morbilidad cardiovascular. Los informes clínicos revelan que esta enfermedad ayuda a una ocurrencia temprana de la disfunción endotelial, predisponiendo la arterioesclerosis acelerada, lo que se traduce clínicamente en un resultado deficiente a nivel cardiovascular (2).

Asimismo, la ERC por el desarrollo creciente de los malestares, sus síntomas no son perceptibles hasta cierta etapa de la vida, lo que genera un desarrollo silencioso del padecimiento, asociado a factores de riesgo relacionados directamente con la inactividad física, inadecuados hábitos alimenticios aumentado el riesgo de muerte. Las estadísticas demuestran que el 1,6 millón de personas mueren anualmente en el mundo por causa de enfermedades crónicas, razón por la cual se ha considerado como un problema de salud que afecta a cerca del 10 % de la población mundial según la Organización Panamericana de Salud (6), donde, países como México, según la *The United States Renal Data* reportan que el 9 % de la población con la ERC, en Chile en un informe divulgado en el año 2021 señalan que la enfermedad renal crónica cobra un total de 41 707 muertes, con una tasa de prevalencia mayor en grupos de 65 a 95 años de edad (7); así también, en España, la enfermedad renal afecta a uno de cada 7 adultos, con una prevalencia más alta en adultos mayores y varones con enfermedad cardiovascular.

Para el caso nacional, según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

(CAC), para el año 2019 se reportaron un total de 2 584 personas esperando un trasplante de riñón, así también, cada año se realizan 846 procedimientos, de los cuales el 21 % del total de los pacientes en lista de espera son adultos mayores de 60 años lo que representa a 530 personas y el 1 % son menores de 10 años representando a 25 persona; es un hecho también, que existe una relación directa de algunas patologías precursoras para el desarrollo de la ERC, este sentido, la hipertensión tiene la mayor incidencia con 51,1 % (CAC, 2017), lo que indica que la ERC se puede prevenir y tratar con la actividad física programada e individualizada bajo protocolos científicos (8,9).

Del mismo modo, la tasa de incidencia de la ERC a nivel nacional genera un estado de alarma, puesto que se registran 35 363 casos de personas con la ERC en estadio 5 con un incremento por cada año de 5 804 casos de dicha enfermedad, atribuyéndose a un 55,5 % a las mujeres con un 44,5 % en hombres, lo cual nos deja observar una mayor proporcionalidad de la ERC en mujeres que en hombres, en este sentido, según los casos por cada 100 000 habitantes se encontró un prevalencia en el 2013 del 66,8 % en relación con el 2018 con un 68,4 %, con una incidencia en el 2015 de 12,3 % y en el 2018 de 8,7 %, de este modo, se ratifica que la ERC está abarcando progresivamente a la población en Colombia, convirtiéndose gradualmente en un problema de salud pública (8).

La evidencia indica que es indispensable que el tratamiento para los casos de ERC trascienda lo farmacológico y hemodiálico, donde el poder identificar por medio de evaluaciones bioquímicas y físicas el estado del individuo, en este sentido la aptitud física, aporta datos importantes para la caracterización de elementos conducentes a la intervención de las personas desde la evaluación de componentes como la fuerza, la resistencia, la flexibilidad y la composición corporal que permitan prevenir o intervenir los posibles deterioros, producto de la enfermedad (10,11). En un estudio donde los resultados destacan cómo la actividad física mantenida se convierte en un beneficio potencial que se conserva a medida que los sujetos se acercan a la insuficiencia renal (12).

Al tener en cuenta resultados de investigaciones como la de Díaz y Gallo, titulada: “Six minute walk test y fuerza muscular en pacientes

con insuficiencia renal crónica pre y post hemodiálisis, en el instituto de atención renal especializada IARE” afirman dentro de sus postulados que la insuficiencia renal crónica, es consecuencia del detrimento del funcionamiento gradual de los riñones, lo que lo convierte en un factor de riesgo importante para enfermedades cardiovasculares (13).

Por su parte, Parra y Hernández indican en su escrito que los niveles de actividad física en personas con falla renal son bajos, debido a las molestias que presentan y las limitaciones físicas que les impide realizar actividad deportiva de forma regular; por ende, se puede decir que, estas personas son más propensas a tener comorbilidades asociadas ya sean de tipo osteomusculares, vasculares o de tipo metabólicas; lo cual hace que estén en grave peligro (5). Otro aspecto importante es que, aunque algunos escritos reportan un peso adecuado para la talla, es importante también tener parámetros medibles de composición corporal, dado que el porcentaje de masa en esta población es bajo con niveles de fuerza disminuidos para la edad, debido a un alto índice de comportamiento sedentario, lo que deteriora su calidad de vida desde el componente físico.

Asimismo, la calidad de vida es un indicador útil para identificar diferencias entre pacientes, lo que permite definir intervenciones centradas en las necesidades y características de la población de estudio, favoreciendo la recuperación de la capacidad funcional en la ERC, estas intervenciones se deben dinamizar a través de programas que estimulen el movimiento corporal humano, por los beneficios que ofrecen a nivel fisiológico, físico y psicosocial, que son aspectos fundamentales en personas que padecen la enfermedad (14).

Teniendo presente las implicaciones que conllevan padecer la enfermedad ERC se hace necesario liderar la promoción de estilos de vida saludables a través de la actividad física y buenos hábitos alimenticios que permitan a su vez la prevención de la enfermedad y al mismo tiempo un mejor manejo de ellas por parte de los pacientes que la padecen (15).

Por otra parte, es importante incluir un tratamiento ligado a la salud mental de los pacientes y a los diferentes mecanismos de

afrontamiento de los pacientes, que implique el manejo de las emociones en las personas con ERC, ya que la enfermedad puede causar problemas de autoestima, que según los reportes es de media a baja el experimentar sentimientos de inseguridad, baja autoestima y aislamiento (16).

Es importante además tener presente la importancia de las creencias de autoeficacia y de las conductas de afrontamiento activo para establecer las metas de tratamiento que ayudan al paciente, los grupos de apoyo y en general el apoyo familiar genera la adherencia farmacológica en estos pacientes es buena llevándolos a elevar su calidad de vida y establecer una buena relación con la enfermedad (17).

Sin duda alguna, la implementación de nuevas estrategias en temas de políticas públicas relacionadas con la ERC, garantizarían la disminución porcentualmente de la brecha entre el tratamiento que por lo regular es prolongado y la conservación integral del paciente mejorando notablemente su salud física y mental.

Esta investigación es importante puesto que las distintas evaluaciones en sus distintos escenarios en los seres humanos y aun tratándose sobre la integridad de las personas, se hace de total relevancia la implementación de procesos continuos y sistemáticos con resultados objetivos en personas con la ERC. Los datos nos indican que se debe intervenir desde un punto de vista interdisciplinario con fines profilácticos, puesto a que, en el 2018 se tuvo una tasa de mortalidad del 86 % en relación con el 2019 con una tasa del 16 % (8).

MÉTODO

Esta investigación se enmarcó en el paradigma positivista con un enfoque cuantitativo, direccionado al reconocimiento de tendencias estadísticas para la estructuración de inferencias generales alrededor de una muestra evaluada permitiendo a su vez relacionar fenómenos, para la identificación de principios mediante los cuales se logre interpretar la realidad (18).

Se reporta un nivel de investigación descriptivo efectuando una caracterización y una estimación del comportamiento muestral en torno

al objeto de estudio, de una dimensión transversal asociada a una eventualidad concreta como lo es la enfermedad renal crónica y la calidad de vida, y además de ello, es no experimental (19). Se realizó una descripción del nivel de aptitud física y de los componentes de la calidad de vida de un grupo de personas que padecen de enfermedad renal en diálisis, el alcance del estudio se limitó a encuestar a 38 personas con enfermedad renal crónica que se encontraban en tratamiento sustitutivo de diálisis renal, bajo un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Los datos de caracterización sociodemográfica: sexo, edad, estado civil, escolaridad, estrato socioeconómico y ocupación se obtuvieron a partir de fuentes primarias por medio de una encuesta aplicada directamente a los evaluados.

Para identificar las variables de aptitud física, se aplicaron test o pruebas funcionales orientados a evaluar la fuerza por medio de la dinamometría manual, para evaluar el componente de resistencia se empleó la prueba de la American *College of Sport Medicine* (ACSM) en cinta rodante (20), para la flexibilidad se aplicó la prueba de Sit And Reach modificada con apoyo en espalda y como componente de composición corporal se manejó el Índice de Masa Muscular (IMC). El instrumento empleado para la variable calidad de vida fue la escala de calidad de vida WHOQOL-BREF Versión adaptada de Murgieri (https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-pdf_publicacion/2020/18-WHOQOL-BREF.pdf). Las herramientas utilizadas para aplicar las pruebas y controlar variables de seguridad del paciente fueron un oxímetro, sensor H10 polar para frecuencia cardíaca, tensiómetro manual, dinamómetro.

Para la recolección de la información se solicitó a los sujetos de la muestra la firma de un consentimiento informado donde aceptaron la participación en el estudio, la tabulación y procesamiento de la información se realizó recurriendo a la estadística descriptiva utilizando el programa estadístico SPSS 24.0 de Windows con licencia Institucional de la Corporación Universitaria del Caribe CECAR, para establecer mínimos y máximos, expresados en tablas de frecuencia, desviación estándar, y la media, acorde a los objetivos propuestos.

RESULTADOS

De la muestra recolectada se encontró que de los 38 evaluados el 39,5 % pertenecen al género femenino y 60,5 % al masculino, la relación hombre mujeres de 2:1; el 47,4 % de los evaluados presente sobrepeso y en la misma proporción 47,4 % tienen un peso normal, al evaluarles la

resistencia el 47,3 % se encuentran un consumo máximo de oxígeno (VO2 max) clasificado como deficiente, con mala flexibilidad en el 100 % de los evaluados, con un poco calidad de vida global subjetiva, con un 55,3 % insatisfecho con la dimensión física, un 52,6 % poco satisfecho con la dimensión psicológica y social pero el 42,1 se siente satisfecho con la dimensión ambiental.

Cuadro 1. Distribución de la muestra según Sexo, calidad de vida, flexibilidad, fuerza y resistencia e Índice de Masa Corporal.

Variable		Frecuencia	%
Sexo	Femenino	15	39,5
	Masculino	23	60,5
IMC	Normal	18	47,4
	Obesidad	2	5,3
	Sobrepeso	18	47,4
VO2Max	Bueno	1	2,63
	Promedio	17	44,73
	Bajo	3	7,89
	Pobre	17	44,73
Flexibilidad	Malo	3	7,9
	Muy malo	35	92,1
Calidad de Vida Global Subjetiva	Bastante buena	3	7,9
	Normal	13	34,2
	Poca	22	57,9
Calidad de vida dimensión física	Bastante Satisfecho	2	5,3
	Normal	7	18,4
	Poco Satisfecho	21	55,3
	Muy Insatisfecho	8	21,1
Calidad de vida Dimensión psicológica	Bastante Satisfecho	2	5,3
	Normal	4	10,5
	Poco Satisfecho	20	52,6
	Muy Insatisfecho	12	31,6
Calidad de vida dimensión social	Bastante Satisfecho	2	5,3
	Normal	4	10,5
	Poco Satisfecho	22	57,9
	Muy Insatisfecho	10	26,3
Calidad de vida Dimensión ambiente	Muy Satisfecho	1	2,6
	Bastante Satisfecho	4	10,5
	Normal	16	42,1
	Poco Satisfecho	12	31,6
	Muy Insatisfecho	5	13,2

Fuente: Elaboración de los investigadores (2022)

La media de la edad de 45,21 años (rango 40 – 50 DE 3,426), se destacaron los promedios de: 66,97 de peso corporal y 24,32 kg/m² del índice de masa corporal (DE: 3,98), considerándose

como norma peso de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para dar respuesta al segundo objetivo planteado en esta investigación, relacionado con el nivel de aptitud física, se

APTITUD FÍSICA Y CALIDAD DE VIDA

realizó un análisis Univariado de la fuerza con la prueba de dinamometría y el VO2 máximo con un promedio 34,14. Se destaca el promedio de la dinamometría manual mano dominante con

21,61 (rango 10-36 Desv. Tip. 6,85); con un VO2 máximo clasificado en 34 del promedio de recorrido en la cinta rodante entre 8 y 8,8 Km/h del estadio 3 y 4 de la prueba.

Cuadro 2. Estadísticos descriptivos de la muestra participante en el estudio

	Mínimo	Máximo	Media		Desviación estándar	Varianza
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Estadístico
Edad	40	50	45,21	0,556	3,426	11,738
Peso	44	91	66,97	2,253	13,890	192,925
IMC	18	30	24,32	0,647	3,986	15,886
Tensión arterial Sistólica	95	150	120,05	2,166	13,350	178,213
Diastólica	50	109	72,34	1,962	12,095	146,285
Frecuencia Cardíaca	54	92	78,66	1,429	8,811	77,637
Dinamometría mano dominante	10	36	21,61	1,112	6,856	47,002
Vo2Max	20	45	34,14	0,814	5,021	25,209
Flexibilidad	-4	-25	12,79	0,962	5,928	35,144

Fuente: Elaboración de los investigadores-2022

ANÁLISIS BIVARIADO

Al realizar el análisis de correlación de los componentes de la aptitud física y la calidad de

vida no se encontró significancia estadística entre las variables de estudio, además los resultados de la prueba no paramétrica Chi², estableció el ajuste de independencia de las variables cuantitativas.

Cuadro 3. Correlación entre variables de aptitud física y calidad de vida

		IMC	Dinamometría	VO2MAX	Flexib	Calidad de vida
Índice de masa corporal (IMC)	Correlación de Pearson	1	-0,149	-0,158	0,028	0,266
	Sig. (bilateral)		0,373	0,344	0,868	0,107
Dinamometría	Correlación de Pearson	-0,149	1	-0,099	-0,073	0,104
	Sig. (bilateral)	0,373		0,554	0,665	0,534
VO2MAX	Correlación de Pearson	-0,158	-0,099	1	-0,120	0,185
	Sig. (bilateral)	0,344	0,554		0,472	0,267
Flexibilidad	Correlación de Pearson	0,028	-0,073	-0,120	1	0,280
	Sig. (bilateral)	0,868	0,665	0,472		0,089
Calidad de vida	Correlación de Pearson	0,266	0,104	0,185	0,280	1
	Sig. (bilateral)	0,107	0,534	0,267	0,089	

Al asociar la prueba de dinamometría manual con la variable sociodemográfica y ocupación, el 13,3 % se encuentran con empleo, el 20 % son independiente, 6,6 % estudiantes, 6,6 % están pensionados, 26,6 % como amas de casa y

26,6 % desempleados, se ubicaron en un nivel muy bajo en la prueba de dinamometría manual. Atendiendo que el organismo de un adulto está representado en un 50 % de un sistema musculo esquelético; que le proporciona funciones

metabólicas, endocrinas y termorreguladores, además de la función principal que es el movimiento corpóreo, al tener una función muscular disminuida por alteraciones en la fuerza y masa muscular; uno de los factores adversos que se desencadenan por este conflicto mecánico

es una disminución de las actividades básicas cotidianas, conllevando a un deterioro en la salud, lo que disminuiría el grado de ocupación a nivel laboral, aumentando la dependencia en sus actividades básicas cotidianas y afectando en gran medida el nivel de actividad física.

Cuadro 4. Asociación entre sexo con fuerza, resistencia, flexibilidad y calidad de vida

	IMC	Dinamometría	VO2MAX	Flexibilidad	Calidad de vida
Chi-cuadrado		29,263 ^d	19,263 ⁱ	9,474 ^f	14,895 ^j
G1		17	15	10	4
Sig. Asintótica	0,755	0,032	0,202	0,488	0,005

Es de resaltar que al realizar la prueba Chi², relacionando género con los componentes de la aptitud física y la calidad de vida se encontró una significancia estadística entre las variables sexo, calidad de vida y fuerza prensil.

DISCUSIÓN

Los principales resultados de este estudio develan que las personas diagnosticadas con enfermedad renal crónica en tratamiento dializador, presentan niveles bajos de aptitud física, en los componentes de fuerza, flexibilidad, resistencia cardiorrespiratoria y presentan una insatisfacción por su calidad de vida por el notable deterioro de su salud, lo que se asocia a su inactividad física y alto comportamiento sedentario.

Al plantear la pregunta problema, ¿Cuál es el nivel de aptitud física y calidad de vida de un grupo de personas con enfermedad renal en diálisis?; encontramos que primeramente su calidad de vida de forma general se percibe como deteriorada, manifestando insatisfacción ante su estado en las dimensiones social, psicológica y física en mayor proporción (>50 %), una de las razones obvias de esta situación es la enfermedad renal crónica y el aumento de comportamientos sedentarios atendiendo que deben sentarse por largas horas en una silla recibiendo el tratamiento

dializador y esto disminuye considerablemente el nivel de actividad física de los evaluados, un estudio realizado por Chaves-García y col., revela resultados similares destacando que la calidad de vida relacionada con la salud los dominios predominantemente alterados en la población adulta con enfermedad crónica son la función física y social, además estos autores refieren que la dimensión física de la calidad de vida se puede relacionar con la capacidad funcional o aeróbica explicada por la falta de actividad física, lo que conlleva a una disminución del gasto cardíaco con disminución de la diferencia de oxígeno arteriovenoso (21).

Asimismo, la calidad de vida es un estado de bienestar que se deriva de distintos factores subjetivos, físicos, emocionales, actitudinales y comportamentales que se desarrollan en dependencia a un contexto o ambiente; Shumaker y Naughton (22), la definen como la estimación subjetiva influenciada por el estado de salud y los cuidados sanitarios, sobre la capacidad de una persona, es decir, un estado funcional y armonioso, en este sentido las personas dializadas que mantienen un equilibrio en sus niveles de aptitud física sienten una mejor calidad de vida al recobrar por medio de la actividad física la autonomía, independencia y confianza en sí mismos (23).

Otro elemento evaluado fue el índice de masa corporal (IMC) como componente de

la composición corporal estas personas se encontraban con edades que oscilaban entre los 40 y 50 años de edad, con un IMC clasificado como normo peso en el 47,4 % de los estudiados y en igual proporción porcentual con sobrepeso; diferentes estudios reportan resultados similares destacando que la hemodiálisis causa cambios en el estado nutricional de los pacientes, lo que conlleva a un aumento del peso corporal, asociados a una disminución en la masa muscular y la fuerza lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares que se sumen a su condición de salud, desmejorando la calidad de vida (24,25), dato que se convierte en una limitante en el presente estudio atendiendo que solo se evaluó el IMC como único indicador de la composición corporal, faltando la evaluación de porcentaje de grasa, masa magra, residual, óseo entre otros indicadores fiables.

Además, la importancia de la valoración del estado nutricional y el control periódico de la composición corporal, para controlar la presencia de malnutrición en personas con ERC, que por su condición de salud y función renal puede verse afectada y agravarse por la infección causada por el virus del SARS-CoV-2 (26).

En cuanto a los resultados actuales, las personas que se evaluaron presentaron niveles bajos de fuerza a partir de la evaluación con el dinamómetro en la mano dominante manejando un valor mínimo de 10 kg clasificado como muy pobre, resultados similares son los reportados por Real y col. (27), quienes afirman que la fuerza muscular puede disminuir en personas con insuficiencia renal crónica, debido a distintas causas, una de ellas es la inactividad física, el comportamiento sedentario, la pérdida por vía renal de proteínas, la avanzada edad, la nutrición, el uso de medicamentos que pueden reducir el apetito causando anorexia, la falta de actividad física adecuada entre otros factores.

Asimismo, un estudio de caso y control reporta que la aptitud física desde la articulación de sus componentes fuerza, composición corporal, flexibilidad y resistencia se ven disminuida en personas con trasplantes de riñón, condición que termina generando una menor calidad de vida desde la afectación de la dimensión física, social y de salud en general (28,29); este estudio

revela como los evaluados describen tener una percepción global de calidad de vida en promedio considerada en un 57,9 % como poca o deficiente, sobresaliendo la dimensión física, psicológica y social percibida por más del 50 % como poco satisfechos con esas dimensiones de su calidad de vida.

En cuanto a la variable calidad de vida, investigaciones reportan que el estado de ánimo en las personas con ERC sufre fluctuaciones, una vez se ven disminuidos físicamente, encontrándose una relación directa entre capacidad funcional y la calidad de vida, tal como lo muestran los resultados donde el 55,3 % de los evaluados se encuentran insatisfecho con la dimensión física, un 52,6 % poco satisfecho con la dimensión psicológica y social pero el 42,1 se siente satisfecho con la dimensión ambiental. Se ha demostrado como la calidad de vida está relacionada con la mortalidad y morbilidad, de la misma forma, se encontraron pacientes con puntajes bajos en el componente físico del KDQOL-36, es importante destacar que las dimensiones de la calidad de vida y la aptitud física son un factor determinante para evaluar la adherencia al tratamiento en un dializado (30), es por esto, que todo programa de intervención debe medir estas variables como un insumo importante en el proceso de intervención porque es posible que los paciente al mejorar su nivel de aptitud física, perciban una mejor calidad de vida asociado a su salud.

CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica se representa por las persistentes alteraciones de la función renal estructural. Es importante destacar que durante el progreso de la enfermedad se desarrollan problemas en la salud por un déficit de la función renal que conlleva a un deterioro de los componentes de la aptitud física, llevando a desmejorar diversos aspectos de la vida de un individuo, lo que puede traducirse en efectos negativos sobre la calidad vida y la funcionabilidad comprometiendo a su vez la dimensión física, psicológica y social en función de una condición física desmejorada por la poca adherencia a los programas de actividad física.

Así también, la aptitud física se convierte en un eslabón importante para una intervención integral, por lo que, la evolución de la ERC se relaciona directamente con el deterioro de la capacidad funcional principalmente por la atrofia muscular, dado a la inactividad y a la suma en edades en donde las funciones declinan, lo que se traduce en una disminución de cualidades como la fuerza, la resistencia y la flexibilidad que son componentes importantes para la salud de un individuo.

De esta forma cobra importancia la prescripción del ejercicio físico durante el procedimiento dializador para obtener resultados que permitan una adherencia al tratamiento y la obtención de efectos fisiológicos adecuados que admitan alcanzar en los pacientes una condición física enfocada a la salud eficientemente, que le permita adecuarse al procedimiento dializador, en consecuencia, de una mejor calidad de vida. En este sentido, el ejercicio físico mejoraría los componentes de la aptitud física como: la fuerza, la flexibilidad, la resistencia y la composición corporal, factores que mejorarían la salud del individuo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se respetaron las normas éticas teniendo en cuenta las políticas legales y la integridad de las personas de acuerdo con la declaración de Helsinki (1993) (31). Además, se aprobaron los protocolos en el comité de ética institucional de la Corporación Universitaria del Caribe CECAR, sin conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Ávila-Saldivar N. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. *Med Interna*. 2013;148-153.
2. Fernández Lara MJ, Ibarra Cornejo JL, Aguas Alveal V, González Tapia E, Quidequeo Reffers G. Beneficios del ejercicio físico en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Enferm Nefrol*. 2018;21(2):167-181.
3. Monárrez-Espino J, Delgado-Valles J, Tejada-Tayabas L, Vaca-Cortés J, Ramírez-García G. Calidad de vida en cuidadores primarios de pacientes en diálisis en la ciudad de Chihuahua, México. *Rev Méd Inst Mex Seg*. 2021;59(3):205-215.
4. Tarca BD, Wycherley TP, Bennett P, Meade A, Ferrar KE. Modifiable physical factors associated with physical functioning for patients receiving dialysis: A systematic review. *J Physical Activity and Health*. 2020;17(4).
5. Villamil Parra WA, Hernández D. Nivel de actividad física de pacientes con falla renal pertenecientes a un programa de diálisis peritoneal. *Rev Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2018;38(1):28-34.
6. Organización Panamericana de la Salud OPS. Enfermedad crónica del riñón. [Online]. [cited 2022 September 10]. Disponible: HYPERLINK "https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-cronica-rinon" https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-cronica-rinon
7. Carrasco Castillo D, Chuecas L, Flores P, Bórquez T. Tasa de mortalidad por Enfermedad Renal Crónica en Chile 1997-2017, una enfermedad que acecha a la población chilena. *Rev Estud Med Del Sur*. 2021;9(1).
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Informe especial: Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de la salud ERC. 2022. Disponible: PERLINK <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/informe-especial-magnitud-tendencia-y-acceso-a-los-servicios-de-la-salud-erc-2022/?1662995590505" https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/informe-especial-magnitud-tendencia-y-acceso-a-los-servicios-de-la-salud-erc-2022/?1662995590505
9. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, Iturmendi-Martínez N, Fernández-Vicente T, Rivera-Tejido M, García-Álvarez C. Tasas de prevalencia de enfermedad renal crónica y su asociación con factores cardio metabólicos y enfermedades cardiovasculares. Estudio SIMETAP-ERC. *Clín Invest Arteriosclerosis*. 2022.
10. Nogueira Pérez Á. Valoración de la Capacidad Funcional de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2018;22(1):13-14.
11. Ruiz Sánchez EM. Revisión sistémica: ejercicio físico y funcionalidad en adultos con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva. Universidad Privada Norbert Wiener. 2020.
12. Rampersad C, Brar R, Connelly K, Komenda P, Rigatto C, Prasad B, et al. Association of physical activity and poor health outcomes in patients with advanced CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):391-398.
13. Díaz Guallichico MD, Gallo Achig J. Six minute walk test y fuerza muscular en pacientes con insuficiencia renal crónica pre y post hemodiálisis, en el Instituto de Atención Renal Especializada IARE, período del 20-26 de septiembre 2016. Repositorio de Tesis de Grado Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2017:1-55.

14. Pinillos-Patiño Y, Herazo-Beltrán Y, Gil Cataño J, Ramos de Ávila J. Actividad física y calidad de vida en personas con enfermedad renal crónica. *Rev Méd Chil.* 2019;147(2):153-160.
15. Hernández A, Monguít K, Rojas Y. Descripción de la composición corporal, fuerza muscular y actividad física en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en una unidad renal en Bogotá, Colombia. *Rev Andaluza Med Dep.* 2018;11(2):52-56.
16. Colunga-Rodríguez C, García de Alba JE, González MA, Salazar-Estrada JG. Caracterización psicosocial de pacientes con diabetes tipo 2 en atención primaria. *Rev Cub Salud Púb.* 2008;34(4).
17. Cantú Martínez C. Estilo de vida en pacientes adultos con Diabetes mellitus tipo 2. *Enfermería Actual en Costa Rica.* 2014.
18. Villalobos Zamora LR. Enfoques y diseños de investigación social. *Educ Sup.* 2019:96-99.
19. Hernández Sampieri RH. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta México: McGraw-Hill Interamericana; 2018.
20. American College of Sports Medicine. Manual ACSM para la valoración y prescripción del ejercicio. 3rd edition. Paidotribo; 2019.
21. Chaves-García M, Sandoval-Cuellar C, Calero-Saa P. Asociación entre capacidad aeróbica y calidad de vida en adultos mayores de una ciudad colombiana. *Rev Peruana Med Experim Salud Púb.* 2017;34(4).
22. Shumaker SA, Naughton MJ. The international assessment of health-related quality of life: A theoretical perspective. In: Shumaker SA, Berzon RA, editors. *The International Assessment of Health-related quality of life. Theory, Translation, Measurement, and Analysis.* New York: Rapid Communication; 1995.p.3-10.
23. Pastuña-Doicela R, Sanhuesa-Alvarado O. Influencia de la autoeficacia en la incertidumbre y la calidad de vida de mujeres con cáncer de mama. *Revisión integrativa. Enfermería (Montevideo).* 2021;10(2):124-144.
24. Cárdenas Pérez D. Estado nutricional de adultos diagnosticados con enfermedad renal crónica que acuden a sesiones de hemodiálisis en la Clínica Arco Iris de la ciudad de La Paz, septiembre-diciembre 2019. *Repositorio Institucional Universidad Mayor de San Andrés.* 2020;113.
25. Velázquez-López L, Azar-Hernández LL, Díaz-García L. Indicadores antropométricos y descontrol glucémico en diabetes tipo 2 con enfermedad renal. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc.* 2021;59(4):313-321.
26. García-Maset R, Bovera J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022;42(3):233-264.
27. Real Delor RE, Roy-Torales T, Brítez-Mendoza JD, Encina-Villagra DG, Giménez JL, Gómez M, et al. Fuerza muscular en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica del Hospital Nacional y Hospital Militar en 2021. *Med Clín Soc.* 2021;6(2):45-52.
29. Ortiz-Pastelero P, Martínez-Lara C. Influencia del profesional de enfermería en la calidad de vida de pacientes receptores de trasplante renal. *Rev Esp Salud Púb.* 2021;95.
29. Piñon MJ, Villanueva CP, Barrera K. Impact of physical exercise program home mild-moderate intensity on quality of life, strength, endurance, balance, and exibility in Mexican adult kidney transplant patients. *Rev Colomb Nefrol.* 2022;9(2).
30. Cigarroa I, Barriga R, Michéas C, Zapata-Lamana R, Soto C, Manukian T. Efectos de un programa de ejercicio de fuerza-resistencia muscular en la capacidad funcional, fuerza y calidad de vida de adultos con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. *Rev Méd Chile.* 2016;144(7):844-852.
31. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica.* 2000;6(2):321-334.

Compromiso académico en estudiantes peruanos de enfermería al retorno a las clases presenciales

Academic engagement in Peruvian nursing students upon returning to face-to-face classes

Edwin Gustavo Estrada Araoz^{1a*}, Marilú Farfán Latorre^{2a}, Willian Gerardo Lavilla Condori^{3a}, Jhemy Quispe Aquise^{4b}, Libia Rocío Velásquez Bernal^{5a}, Libertad Velásquez Giersch^{6b}, Néstor Antonio Gallegos Ramos^{7a}

RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia por la COVID-19, la salud mental de los estudiantes se vio afectada debido al aislamiento social y a las repercusiones propias de dicho contexto. En ese sentido, se torna importante analizar y reflexionar sobre la situación actual del compromiso académico, factor determinante del rendimiento académico. **Objetivo:** Analizar el compromiso académico de los estudiantes peruanos de Enfermería al retorno a las clases presenciales. **Métodos:** El enfoque fue cuantitativo, el diseño no experimental y el tipo, descriptivo transeccional. Se evaluó el compromiso académico a 200 estudiantes de la carrera profesional de Enfermería mediante la aplicación de la Escala UWES-S, instrumento con

adecuados niveles de validez basada en el contenido y confiabilidad. **Resultados:** Se encontró que el compromiso académico del 57 % de los estudiantes fue alto, del 34,5 % fue moderado y del 8,5 % fue bajo. Asimismo, las dimensiones que tuvieron una mejor valoración fueron la dedicación y la absorción, las cuales se ubicaron en el nivel alto, mientras que la dimensión vigor tuvo menor valoración, ya que predominó el nivel moderado. Por otro lado, se determinó que el compromiso académico de los estudiantes se asociaba significativamente a algunas variables sociodemográficas como el género y grupo etario al cual pertenecían ($p < 0,05$). **Conclusión:** Los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería se caracterizaron por presentar altos niveles de compromiso académico al retorno a las clases presenciales, por ello, resulta importante que las universidades fomenten la promoción de las dimensiones cognitivas, afectivas y actitudinales de los estudiantes para que fortalezcan dicho compromiso.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.3>

ORCID: 0000-0003-4159-934X¹
ORCID: 0000-0002-6061-996X²
ORCID: 0000-0001-6442-4564³
ORCID: 0000-0001-6339-3399⁴
ORCID: 0000-0001-7787-2542⁵
ORCID: 0000-0001-8608-269X⁶
ORCID: 0000-0003-1436-9207⁷

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios

^bUniversidad Andina del Cusco

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

Recibido: 8 de diciembre 2022

Aceptado: 9 de enero 2023

Palabras clave: Compromiso académico, estudiantes universitarios, postpandemia, clases presenciales.

SUMMARY

Introduction: During the COVID-19 pandemic, the mental health of students was affected due to social isolation and the repercussions of this context. In this sense, it becomes important to analyze and reflect on the current situation of academic engagement, a determining factor of their academic performance. **Objective:** Analyze the academic engagement of Peruvian Nursing students upon their return to

face-to-face classes. Methods: The approach was quantitative, a non-experimental design, and the type, descriptive, and transectional. The academic engagement of 200 students in the Nursing career was evaluated through the application of the UWES-S Scale, an instrument with adequate levels of validity based on the content and reliability. Results: It was found that the academic engagement of 57 % of the students was high, 34.5 % was moderate and 8.5 % was low. Likewise, the dimensions that had a better assessment were dedication and absorption, which were located at the high level, while the vigor dimension had a lower assessment, since the moderate level predominated. On the other hand, it was determined that the academic engagement of the students was significantly associated with some sociodemographic variables such as gender and age group to which they belonged ($p < 0.05$). Conclusion: The students of the Nursing career were characterized by presenting high levels of academic engagement upon return to face-to-face classes, for which universities must encourage the promotion of cognitive, affective, and attitudinal dimensions of students to strengthen said commitment.

Keywords: *Academic engagement, university students, post-pandemic, face-to-face classes.*

INTRODUCCIÓN

La emergencia sanitaria iniciada el 2019 ha marcado un antes y un después en la historia de la humanidad. A partir del anuncio que realizaron las autoridades de Wuhan (China) sobre la existencia de un nuevo tipo de Coronavirus (COVID-19), el virus se propagó por toda China y, después, por la gran mayoría de países del mundo (1). Este escenario incrementó los niveles de preocupación de la sociedad, situación que resulta totalmente comprensible, ya que las personas sintieron angustia por su salud y no deseaban contagiarse de dicho virus, pues las secuelas en el sistema respiratorio incrementaban el riesgo potencial de muerte (2).

Para afrontar dicho contexto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a dicha enfermedad como pandemia (3), decisión que originó repercusiones sanitarias, sociales, económicas, culturales y desde luego, educativas (4). Precisamente, en el campo educativo, se instauró la virtualidad de las clases con el propósito de evitar las aglomeraciones, disminuir la propagación del

virus y dar continuidad al servicio educativo, sin embargo, las limitaciones de conectividad y accesibilidad de la comunidad educativa que se venía percibiendo durante varias décadas se agudizó y dificultó la transición a esta reforma. A partir del segundo trimestre del presente año, la tasa de contagios y de muertes provocadas por la COVID-19 disminuyeron significativamente a nivel mundial debido principalmente a las campañas de vacunación (5), en ese sentido, casi todas las actividades que se realizaban virtualmente se están desarrollando de manera presencial. En el caso del servicio educativo universitario en Perú, también se encuentran retornando progresivamente a la presencialidad y el Ministerio de Educación dispuso que el ciclo académico 2022 – II sea estrictamente presencial. Entonces, es necesario indagar aquel factor que permitió que los estudiantes enfrenten exitosamente un escenario académico tan adverso y continúen eficazmente sus estudios: el compromiso académico (CA).

El CA o *engagement* fue implementado originalmente en contextos ocupacionales y luego se decidió incluir al entorno académico, puesto que los estudiantes son parte de una organización (la universidad), las responsabilidades académicas que suelen realizar son similares a las responsabilidades laborales y también porque si no las realizan pueden afectar su permanencia en dicha institución (6).

Entonces, el CA se refiere a un estado psicológico caracterizado por el sentido de pertenencia del estudiante, atribuyéndole valor a la educación y participando en las actividades académicas, el aprendizaje y el estudio (7). Por otro lado, también fue definido como un constructo multifactorial relacionado con el esfuerzo que realiza el estudiantado para concretizar objetivos académicos positivos (8). Apesar de que existen algunas definiciones como las expresadas, algunos autores sostienen que conceptualizar al CA requiere aún mucho debate y entendimiento con el propósito de enriquecer el estado del arte de la mencionada variable (9).

Así pues, se puede afirmar que el CA trasciende más allá del aprendizaje superficial como la memorización de contenidos o el cumplimiento de los requisitos para lograr una calificación aprobatoria de un curso; atrae a los estudiantes

a actividades de pensamiento intenso como analizar y comprender conceptos, racionalizar procedimientos y deducir significados. Implica, además, la interacción social con sus compañeros y el docente, promoviendo el intercambio de experiencias, conocimientos, opiniones y apoyo (10).

Ahora bien, existe evidencia que muestra que los altos niveles de participación en los estudiantes mejoran las competencias, habilidades y valores necesarios para el éxito académico, al mismo tiempo que reducen la participación en comportamientos negativos como actos delictivos y violencia, consumo de sustancias y síntomas depresivos (11). Asimismo, se puede afirmar que el CA destaca por su papel protector y porque promueve una transición exitosa hacia la edad adulta (12,13).

Según la propuesta teórica de Schaufeli y col. (6), el CA está conformado por tres componentes claramente evidenciables: la dedicación, el vigor y la absorción. La dedicación tiene que ver con el nivel de involucramiento que muestran los estudiantes con sus estudios, es decir, al grado en el que se implican en el desarrollo de las actividades académicas y el significado que le dan, lo cual les permitirá obtener mejores resultados. Respecto al vigor, se refiere a los niveles de energía, la resistencia mental y la resiliencia que evidencian los estudiantes durante el desarrollo de las actividades académicas, incluso cuando aparezcan dificultades y situaciones adversas durante el camino. En cuanto a la absorción, está asociada a los niveles de concentración, inmersión y gozo que tienen los estudiantes al desarrollar las actividades académicas. Ello significa que, en muchas oportunidades, no llegan a percatarse del paso del tiempo y se dejan llevar por el desarrollo de sus responsabilidades.

Existen estudios que analizaron el nivel de desarrollo del CA en los estudiantes universitarios durante la emergencia sanitaria y los hallazgos son heterogéneos y poco concluyentes. En algunos estudios se reportaron niveles medios de desarrollo (14-16), mientras que otros reportaron, contrario a lo pensado inicialmente, niveles altos (17-19). Dichas diferencias en los resultados se darían debido a los aspectos sociodemográficos y las condiciones académicas donde fueron obtenidos los datos. Es necesario precisar que todavía no se han reportado estudios

que indaguen sobre el CA durante el contexto postpandemia, por ello, la presente investigación se torna relevante.

Como se mencionó inicialmente, las clases en la gran mayoría de las universidades se vienen impartiendo de manera presencial cumpliendo con los protocolos establecidos por las autoridades sanitarias. En virtud de lo expuesto, resulta necesario evaluar cuán comprometidos se encuentran los estudiantes con sus actividades académicas luego de la interrupción del servicio educativo por la emergencia sanitaria. Por ello, el objetivo de la presente investigación fue analizar el compromiso académico de los estudiantes peruanos de Enfermería al retorno a las clases presenciales.

MÉTODO

La investigación se enmarcó bajo un enfoque cuantitativo, ya que se hizo uso de la estadística para responder a las preguntas de investigación. En cuanto al diseño, fue no experimental, puesto que la variable CA no fue manipulada deliberadamente, solo se observó. Respecto al tipo, fue descriptivo de corte transversal, ya que se desarrolló el análisis de las características de la variable de estudio y porque el proceso de recolección de datos fue realizado en un único momento, respectivamente (20).

La población estuvo conformada por todos los estudiantes del sexto, séptimo, octavo, noveno y décimo ciclo de la carrera profesional de Enfermería de una universidad pública peruana y la muestra estuvo constituida por 200 estudiantes, cantidad que fue determinada mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. Como se observa en el Cuadro 1, del total de participantes, el 74 % eran mujeres y el 26 % varones. Respecto al grupo etario al que pertenecían, el 60 % tenían entre 21 y 25 años, el 18 % entre 26 y 30 años, el 15 % entre 16 y 20 años y el 7 % más de 30 años. En cuanto al ciclo de estudios, el 25,5 % estaba en el octavo ciclo, el 23,5 % en el sexto ciclo, el 21 % en el décimo ciclo, el 17,5 % en el noveno ciclo y el 12,5 % en el séptimo ciclo. En relación con el estado civil, el 83,5 % no tenía una pareja estable, mientras que el 16,5 % sí tenía una pareja estable.

Cuadro 1

Características sociodemográficas de la muestra

Variables	Características sociodemográficas	n= 200	%
Género	Masculino	52	26,0
	Femenino	148	74,0
Grupo etario	Entre 16 y 20 años	30	15,0
	Entre 21 y 25 años	120	60,0
	Entre 26 y 30 años	36	18,0
	Más de 30 años	14	7,0
Ciclo	Sexto	47	23,5
	Séptimo	25	12,5
	Octavo	51	25,5
	Noveno	35	17,5
	Décimo	42	21,0
Estado civil	Con pareja estable	33	16,5
	Sin pareja estable	167	83,5

Para la recolección de datos se estructuró una encuesta, la cual estuvo compuesta por dos secciones. En la primera sección se solicitó a los participantes información sociodemográfica (género, grupo etario, ciclo y estado civil). En la segunda sección se aplicó la escala Utrecht Work Engagement Scale (UWES-S), instrumento elaborado originalmente y traducido al español por Schaufeli y col. (6), sin embargo, fue adaptado a la realidad peruana por Tacca y col. (21). Consta de 16 ítems de tipo Likert con 5 puntos que oscilan entre 1 (totalmente en desacuerdo) hasta 5 (totalmente de acuerdo) y evalúa 3 dimensiones: dedicación, vigor y absorción. En un estudio previo realizado en Perú, Estrada y Paricahua (22) determinaron que el instrumento presentaba un adecuado nivel de validez (V de Aiken= 0.877) y confiabilidad ($\alpha= 0.855$).

La recolección de datos se llevó a cabo entre los meses de octubre y noviembre del año 2022. Para ello, se gestionaron los respectivos permisos a las autoridades universitarias correspondientes. Posteriormente, una vez reunidos de manera presencial con los estudiantes, se les explicó el propósito, se les solicitó su consentimiento informado, se les dio las orientaciones respectivas y desarrollaron los instrumentos. Dicho procedimiento tuvo una duración aproximada de 20 minutos.

En cuanto al análisis estadístico, fue realizado a nivel descriptivo e inferencial. El análisis

descriptivo se realizó a través del uso de una figura, mientras que los resultados inferenciales se obtuvieron mediante las pruebas paramétricas T de Student y ANOVA y la prueba no paramétrica Chi-cuadrado (X^2). Ello con el propósito de comparar el compromiso académico y sus dimensiones de acuerdo con el género, edad, ciclo y estado civil.

RESULTADOS

Como se observa en la Figura 1, el nivel de CA del 57 % de los estudiantes fue alto, del 34,5 % fue moderado y del 8,5 % fue bajo. Respecto a las dimensiones, las que tuvieron una mejor valoración fueron la dedicación y la absorción, las cuales se ubicaron en el nivel alto. Por otro lado, la dimensión vigor tuvo menor valoración, ya que predominó el nivel moderado.

Respecto a la comparación de medias, en el Cuadro 2 se determinó que solo existen diferencias estadísticamente significativas para la variable CA ($t= 0,196$; $p<0,05$) y la dimensión vigor ($t=0,160$; $p<0,05$) entre varones y mujeres. En ese sentido, se puede observar que en lo que respecta al CA, las mujeres ($\bar{X}=67,93$) presentaron mayores puntuaciones que los varones ($\bar{X}=61,17$). No obstante, ellas ($\bar{X}=20,37$) tuvieron menores puntuaciones en la dimensión vigor en comparación a los varones ($\bar{X}=23,46$).

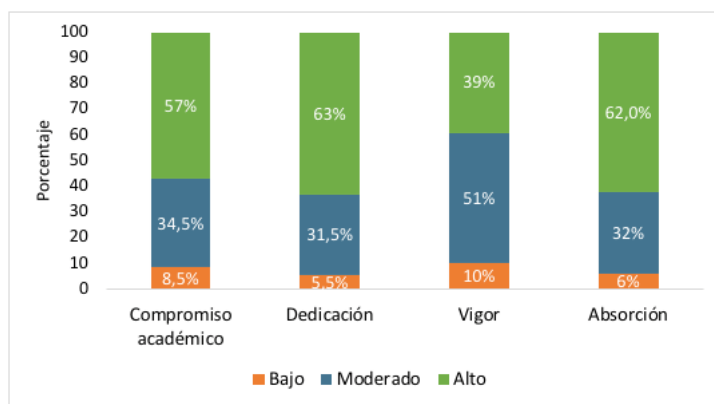


Figura 1. Resultado descriptivo de la variable compromiso académico y sus dimensiones.

Cuadro 2

Comparación de las medias de la variable compromiso académico y sus dimensiones según el género

Variables y dimensiones	Varones		Mujeres		t	p
	\bar{X}	σ	\bar{X}	σ		
Compromiso académico	61,17	8,014	67,93	7,784	0,196	0,045*
Dedicación	21,96	2,505	22,76	2,781	0,468	0,140
Vigor	23,46	3,539	20,37	3,476	0,160	0,033*
Absorción	22,75	3,683	22,70	3,396	0,085	0,133

* Diferencias estadísticamente significativas

En cuanto a la asociación entre las variables y dimensiones con el grupo etario, en el Cuadro 3 se estableció mediante la prueba no paramétrica Chi-cuadrado (X^2) que dicha variable sociodemográfica se asoció de manera

significativa a la variable CA y la dimensión vigor ($p < 0,05$), lo cual indica que los estudiantes de más de 30 años tenían mayores niveles de CA, sin embargo, a su vez tenían menores niveles de vigor que los demás grupos de contraste.

Cuadro 3

Asociación entre el compromiso académico y sus dimensiones y el grupo etario

Variables sociodemográficas	Grupo etario	
	X^2	p
Compromiso académico	12,919	0,044*
Dedicación	8,032	0,236
Vigor	9,141	0,039*
Absorción	13,245	0,166

* Asociaciones estadísticamente significativa

COMPROMISO ACADÉMICO EN ESTUDIANTES PERUANOS DE ENFERMERÍA

En el Cuadro 4 se realizó la comparación del CA y sus dimensiones según el ciclo de estudio de los estudiantes. La prueba paramétrica ANOVA mostró que no existen diferencias

estadísticamente significativas para la variable CA ni para las dimensiones dedicación, vigor y absorción.

Cuadro 4
Comparación entre el compromiso académico y sus dimensiones y el ciclo de estudio

		Suma de cuadrados	gl.	Media cuadrática	F	Sig.
Compromiso académico	Entre grupos	327,863	4	81,966	1,348	0,254
	Dentro de grupos	11 856,117	195	60,801		
	Total	12 183,980	199			
Dedicación	Entre grupos	15,597	4	3,899	0,527	0,716
	Dentro de grupos	1 443,183	195	7,401		
	Total	1 458,780	199			
Vigor	Entre grupos	26,701	4	6,675	0,545	0,703
	Dentro de grupos	2 389,094	195	12,252		
	Total	2 415,795	199			
Absorción	Entre grupos	124,920	4	31,230	2,692	0,062
	Dentro de grupos	2 261,835	195	11,599		
	Total	2 386,755	199			

Por último, en el Cuadro 5 se observa que al comparar las medias de la variable estado civil se pudo determinar que solo existen diferencias estadísticamente significativas para la dimensión

dedicación ($t= 2,037$; $p<0,05$). En ese sentido, se puede ver que los estudiantes que no tenían una pareja estable ($\bar{X}=23,99$) tenían mayores puntuaciones que los que sí tenían ($\bar{X}=20,94$).

Cuadro 5
Comparación de las medias de la variable compromiso académico y sus dimensiones según el estado civil

Variables y dimensiones	Con pareja estable		Sin pareja estable		t	p
	\bar{X}	σ	\bar{X}	σ		
Compromiso académico	65,52	8,486	67,28	7,681	-1,186	0,237
Dedicación	20,94	2,749	23,98	2,674	-2,037	0,043*
Vigor	22,45	4,063	22,38	3,372	0,107	0,915
Absorción	22,12	3,352	22,83	0,269	-1,078	0,282

* Diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Actualmente, el CA es considerado una variable determinante para el éxito académico, ya que promueve la conexión que tienen los estudiantes hacia sus responsabilidades académicas, a las que consideran como un desafío

positivo. En ese orden de ideas, la presente investigación analizó el CA de los estudiantes peruanos de Enfermería al retorno a las clases presenciales.

Se encontró que el nivel de CA de la mayoría de los estudiantes era alto, lo cual implicaba que ellos habían desarrollado el sentido de pertenencia hacia la carrera profesional que optaron estudiar y

valoraban positivamente el proceso educativo. Por ello participaban regularmente en las actividades académicas curriculares y extracurriculares que se desarrollaban en la universidad. Este contexto sería facilitador de adecuados niveles de rendimiento académico y fomentaría la concreción de los objetivos académicos que los estudiantes se plantearon, los cuales son, culminar sus estudios de manera satisfactoria. Sin embargo, no se debe perder de vista un hallazgo emergente, el cual indica que más de la mitad de los estudiantes presentaron niveles moderados de vigor, es decir, el quehacer académico les estaba desgastando significativamente sus energías, resistencia mental y sus niveles de resiliencia.

Estos hallazgos concuerdan con los realizados por García y col., en Cuba, quienes analizaron el CA y determinaron que la mayoría de los estudiantes universitarios manifestaban niveles adecuados, lo cual tenía un impacto favorable en las condiciones de educación a distancia, la calidad de la formación integral, así como el cumplimiento de actividades variadas (17). Del mismo modo, guarda relación con resultados de un estudio desarrollado en Perú, donde se determinó que las puntuaciones del CA eran superiores a la media aritmética, lo cual indicaba que era valorada en un nivel alto (18). Asimismo, coincide con los hallazgos en una investigación también realizada en Perú, donde concluyeron que los estudiantes de la Universidad Nacional del Altiplano tenían un fuerte compromiso con sus objetivos personales, lo cual indicaba a su vez que la emergencia sanitaria no habría afectado significativamente la dedicación, motivación y concentración por los estudios y el desarrollo de las actividades académicas (23).

El compromiso académico de los estudiantes depende de una variedad de factores que están relacionados con las características personales del alumno, los docentes, las metodologías de enseñanza, los compañeros y otras características del entorno de aprendizaje (10). Por ello, es necesario garantizar las condiciones que favorezcan el desarrollo de las actitudes y la disposición en los estudiantes hacia la concreción de sus responsabilidades académicas y la mejora de sus aprendizajes. De esta manera, se favorecerá su transición exitosa en la educación superior universitaria (24).

Al analizar el CA de acuerdo con el género, se determinó que las mujeres presentaron mayores puntuaciones que los varones. Dicho hallazgo es coherente con lo reportado en algunos estudios (25,26) y sería explicado por la disposición espontánea que ellas tienen frente al esfuerzo, la autodisciplina, así como a la obtención de mejores calificaciones. Por otro lado, también se encontraron diferencias en cuanto a la dimensión vigor, es decir, las mujeres se mostraban más exhaustas que los varones al desarrollar sus responsabilidades académicas. Ello se debería a que ellas suelen estresarse más y exteriorizan con mayor frecuencia sus manifestaciones emocionales y fisiológicas asociadas al cansancio emocional (27). Desde otra perspectiva, se sostiene que las mujeres, además de sus responsabilidades académicas, asumen tareas adicionales, como la responsabilidad familiar, el cuidado de los niños y otras actividades domésticas (28,29).

Cada vez se valora más la importancia de comprender el CA de los estudiantes y el problema de la desvinculación a las actividades académicas universitarias, puesto que influyen en su adaptación y trayectoria a largo plazo, por ello, es imperativo detectar o determinar los factores asociados al desarrollo del CA para diseñar estrategias diferenciadas que permitan mejorar el rendimiento, el progreso y evitar la deserción de los estudiantes (30).

Otro hallazgo relevante indica que los niveles de CA y vigor se asociaron de manera significativa al grupo etario que pertenecían los estudiantes. En ese entender, a medida que pasan los años y los estudiantes continúan sus estudios, adquieren mayor madurez, le dan más sentido a la carrera profesional que vienen estudiando y se involucran más en el desarrollo de sus responsabilidades académicas, pues su intención es finalizar y titularse. Sin embargo, esto podría producir un desgaste físico y mental, debido a que en los últimos años de estudio los estudiantes de Enfermería tienen que afrontar sus prácticas preprofesionales y el desarrollo de sus trabajos de investigación (Tesis) para poder obtener su grado de bachiller y título profesional. Un resultado parecido se reporta en Portugal, donde se evaluó el CA de 715 estudiantes universitarios y concluyeron que quienes tenían más de 25

años se comprometían más con sus estudios, ya que habían construido un sentido de pertenencia e identidad con mayor conciencia y habían consolidado su orientación profesional (31).

Finalmente, al comparar los niveles de CA de acuerdo con el estado civil, se determinó que las personas que no tenían una pareja estable tenían mayores puntuaciones que quienes tenían una pareja, es decir, se esforzaban en mayor medida por aprender y participar en las diversas actividades académicas y extraacadémicas que se desarrollaban en la universidad.

Ahora bien, es necesario mencionar que un factor determinante para el desarrollo del CA en los estudiantes es el docente. Durante la formación profesional universitaria, ellos actúan principalmente como facilitadores y guías para que sus estudiantes adquieran los conocimientos básicos y necesarios que les permitan desenvolverse en el contexto laboral. Entonces, sería importante que, para que su labor sea efectiva, generen el interés en los estudiantes por los temas abordados, los motiven para que den lo mejor de sí al desarrollar sus actividades académicas y promuevan su autonomía durante el proceso de aprendizaje. De esta manera también concretizarán la pasión que tienen por la carrera que eligieron (32).

Aun cuando la presente investigación resulta novedosa en el actual contexto de nueva normalidad y se encontraron hallazgos relevantes, no estuvo exenta de algunas limitaciones, como la homogeneidad de los participantes y la particularidad del instrumento (ser autoadministrado), por lo que no se podrían realizar generalizaciones significativas y se darían sesgos de deseabilidad social o valoraciones subjetivas por parte de los estudiantes. En virtud de lo expuesto, sería importante que en futuras investigaciones se aumente el tamaño de la muestra, incluyendo a estudiantes de la carrera profesional de Enfermería de otras universidades y regiones del país y se utilicen técnicas e instrumentos de recolección de datos alternos que complementen y den mayor objetividad a dicho proceso.

CONCLUSIÓN

El CA es un constructo que se manifiesta mediante la conexión de los estudiantes hacia las actividades académicas, las cuales son consideradas como un desafío positivo. En ese orden de ideas, en la presente investigación se determinó que los estudiantes de la carrera profesional de Enfermería se caracterizaron por presentar altos niveles de compromiso académico al retorno a las clases presenciales. Asimismo, se determinó que las dimensiones que tuvieron una mejor valoración fueron la dedicación y la absorción, las cuales se ubicaron en el nivel alto, mientras que la dimensión vigor tuvo menor valoración, ya que predominó el nivel moderado. Por otro lado, se determinó que el nivel de CA se asociaba significativamente a algunas variables sociodemográficas como el género y grupo etario al cual los estudiantes pertenecían. Por ello, resulta importante que las universidades fomenten la promoción de las dimensiones cognitivas, afectivas y actitudinales de los estudiantes para que fortalezcan dicho compromiso.

REFERENCIAS

1. Osman D, Khalaf F, Ahmed G, Abdelbadee A, Abbas A, Mohammed H. Worry from contracting COVID-19 infection and its stigma among Egyptian health care providers. *J Egypt Public Health Assoc.* 2022;97:2.
2. Lin C, Broström A, Griffiths M, Pakpour A. Investigating mediated effects of fear of COVID-19 and COVID-19 misunderstanding in the association between problematic social media use, psychological distress, and insomnia. *Internet Interv.* 2020;21:100345.
3. Quiroz C, Pareja A, Valencia E, Enríquez Y, De León J, Aguilar P. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horiz Med.* 2020;20(2):e1208.
4. Estrada E, Paricahua J, Velasquez L, Paredes Y, Quispe R, Puma M. Preocupación por el contagio de COVID-19 en los docentes peruanos al retornar a la educación presencial. *Arch Ven Farmacol Ter.* 2022;41(4):251-258.
5. Taborda A, Murillo D, Moreno C, Taborda P, Fuquen M, Díaz P, Londoño D. Análisis de impacto presupuestal de la vacunación contra COVID-19 en América Latina. *Rev Panam Salud Púb.* 2022;46:e5.

6. Schaufeli W, Salanova M, González-Romá V, Bakker, A. The measurement of engagement and burnout: A two-sample confirmatory factor analytic approach. *J Happiness Stud.* 2002;3(1):71-92.
7. Barragán A, Pérez-Fuentes M, Molero M, Martos Á, Simón M, Sisto M, et al. Emotional Intelligence and academic engagement in adolescents: The mediating role of self-esteem. *Psychol Res Behav Manag.* 2021;14:307-316.
8. Cavazos J, Encinas F. Influencia del engagement académico en la lealtad de estudiantes de posgrado: un abordaje a través de un modelo de ecuaciones estructurales. *Estud Gerenc.* 2016;32(140):228-238.
9. Cajas V, Paredes M, Pasquel L, Pasquel A. Habilidades sociales en Engagement y desempeño académico en estudiantes universitarios. *Comuni@cción.* 2020;11(1):77-88.
10. Amerstorfer C, Frein C. Student perceptions of academic engagement and student-teacher relationships in problem-based learning. *Front Psychol.* 2021;12:713057.
11. Wang M, Fredricks J. The reciprocal links between school engagement, youth problem behaviors, and school dropout during adolescence. *Child Dev.* 2014;85(2):722-737.
12. Fredricks J, Parr A, Amemiya J, Wang M, Brauer S. What matters for urban adolescents' engagement and disengagement in school: A mixed-methods study. *J Adolesc Res.* 2019;34(5):491-527.
13. Martos Á, Pérez-Fuentes M, Molero M, Gázquez J, Simón M, Barragán A. Burnout y engagement en estudiantes de Ciencias de la Salud. *Eur J Investig Health Psychol Educ.* 2018;8(1):23-36.
14. Espinoza D, Podestá L, Carcelén C. Estrés y engagement académicos en estudiantes de maestrías virtuales de salud en tiempos de COVID-19. *EDUMECENTRO.* 2022;14:e2364.
15. Tristán B, Flores I, Sánchez A, Briano G. Compromiso académico estudiantil en tiempos de COVID-19: desafíos y oportunidades para la enseñanza en línea. *Form Univ.* 2021;14(6):193-202.
16. Valero V, Calderón K, Pari M, Arpasi U. Factores socioeconómicos y engagement académico en estudiantes universitarios en contextos de pandemia por SARS-CoV-2. *Horizontes.* 2021;5(20):1238-1248.
17. García J, Pérez M, Mirulaidis M. Compromiso académico de los estudiantes de licenciatura en enfermería en condiciones de educación a distancia. *Rev Cubana Enferm.* 2022;38(1):e4455.
18. Arredondo A, Vargas M, Ccorisapra J, Bustamante J, Ccorisapra F. Engagement y satisfacción académica: rol mediador del compromiso afectivo en estudiantes de negocios. *Comunicación.* 2022;13(2):117-126.
19. Rigo Y. Percepciones de estudiantes sobre compromiso académico y clima del aula. *Tendencias pasadas, presentes y futuras sobre una educación superior en transición. ENSAYOS.* 2021;36(2):77-96.
20. Hernández R, Mendoza, C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
21. Tacca D, Hernández L, Alva M, Romero E. Propiedades psicométricas de una escala de compromiso académico en estudiantes universitarios peruanos. *Rev Psicol.* 2021;(25):11-24.
22. Estrada E, Paricahua J. Compromiso académico en los estudiantes universitarios de la Amazonía peruana durante el contexto postpandemia. *Rev Digital de Investigación en Docencia Universitaria (RIDU).* 2023;17(1):e1664.
23. Medina G, Lujano Y, Aza P, Sucari W. Resiliencia y engagement en estudiantes universitarios durante el contexto del COVID-19. *Rev Innova Educ.* 2020;2(4):658-667.
24. Boulton C, Hughes E, Kent C, Smith J, Williams H. Student engagement and wellbeing over time at a higher education institution. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225770.
25. Daura F, Barni M, González M, Assirio J, Lúquez G. Evaluación del compromiso académico y Grit. Fortalezas de carácter a desarrollar en estudiantes de posgrado. *Rev Digital Invest Doc Univ (RIDU).* 2020;14(1):e1172.
26. Salmela K, Read S. Study engagement and burnout profiles among finish higher education students. *Burn Res.* 2017;7:21-28.
27. Vidal J, Muntaner A, Palou P. Diferencias de estrés y afrontamiento del mismo según el género y cómo afecta al rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Contextos Educativos.* 2018;0(22):181-195.
28. Rodríguez J, Benavides E, Ornelas M, Jurado P. El burnout académico percibido en universitarios; comparaciones por género. *Form Univ.* 2019;12(5):23-30.
29. Fernández E, Liébana C, Morán, C. Relación entre el sentido de coherencia y el cansancio emocional en estudiantes universitarios. *Psychol Soc Educ.* 2017;9(3):393-403.
30. Casuso M, Cuesta A, Moreno N, Labajos M, Barón F, Vega M. The association between academic engagement and achievement in health sciences students. *BMC Med Educ.* 2013;13:33.
31. Covas F, Veiga F. Student Engagement in Higher Education, age and parental education level. *Estud Psicol. (Campinas).* 2021;38:e200020.
32. Torres G, Botero L. Factores asociados al compromiso académico en universitarios de carreras virtuales: Revisión de las principales teorías e instrumentos. *PNRM.* 2021;15(28):54-76.

Culture-Based Education on Health Literacy About Stunting in Communities in South Sulawesi, Indonesia

Educación basada en la cultura sobre alfabetización en salud sobre el retraso en el crecimiento en comunidades del sur de Sulawesi, Indonesia

Asriadi^{1*}, Nurnainah², A. Adriana Amal³, Syamsiah Rauf⁴, Haeril Amir⁵

SUMMARY

Stunting is commonly seen in rural areas with low rates of literacy and access to health care, suggesting that cultural methods may be useful in combating this problem. Therefore, this study aimed to determine the effect of culture-based education on stunting in South Sulawesi. Pre-Post Test Two Group Design was used. The result shows that culture-based educational videos effectively improve public health literacy about stunting.

Keywords: Education, culture, health literacy, stunting

RESUMEN

El retraso en el crecimiento se observa comúnmente en áreas rurales con bajas tasas de alfabetización y acceso a la atención médica, lo que sugiere que los métodos culturales pueden ser útiles para combatir este problema. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de la educación basada en la cultura sobre el retraso del crecimiento en Sulawesi del Sur. Se utilizó el diseño de dos grupos de prueba previa y posterior. El resultado muestra que los videos educativos basados en la cultura mejoran efectivamente la alfabetización en salud pública sobre el retraso del crecimiento.

Palabras clave: Educación, cultura, alfabetización en salud, retraso del crecimiento.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.4>

ORCID: 0000-0001-7656-2833¹

ORCID: 0000-0002-6317-0600²

ORCID: 0000-0002-0517-171X³

ORCID: 0000-0003-1012-2995⁴

ORCID: 0000-0002-2350-0150⁵

^{1,2}Nursing Study Program, Stikes Gunung Sari Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

^{3,4}Nursing Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, Alauddin State Islamic University, Makassar, Indonesia.

⁵Nursing Study Program, Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia.

*Corresponding Author: andi.asriadi89@gmail.com

Recibido: 6 de diciembre 2022

Aceptado: 14 de diciembre 2022

INTRODUCTION

Stunting is a child nutrition problem affecting the world. The World Health Organization (WHO) estimates that the prevalence of stunted children will be 22 % or 149.2 million in 2020 (1). The prevalence based on the Nutrition Status Study of Indonesia was 27.7 % in 2019 and 24.4 % in 2021. This shows that it is higher than Vietnam (23 %), Malaysia (17 %), Thailand (16 %), and Singapore (4 %) (2). According to the SSGI in 2021, East Nusa Tenggara and Bali are the provinces with the highest and lowest prevalence of stunting at 37.8 % and 10.9 %, while South Sulawesi is the same as Central Kalimantan at 27.4 %. Children

with stunting at 0-23 months were 20.8 %, and aged 0-59 months were 24.4 % (3). According to WHO, an area is chronic when the prevalence is more than 20 % therefore, Indonesia is still included in the chronic category.

Determinants of the causes of stunting are affected by several factors, including the energy intake of macronutrients and micronutrients (4), child factors, family factors, sanitation, and infectious diseases also affect the incidence. Moreover, low birth weight, parental education, low social economy, parents with malnutrition, a history of pregnancy, and poor sanitation are the most dominant factors causing stunting (5,6). Based on the results of the 2021 SSGI, the determinants of nutritional problems include respiratory disease 24.1 %, inadequate sanitation 18.1 %, incomplete immunization 34.2 %, birth length <48 cm 19.4 %, LBW 6.6 %, not carrying out early initiation of breastfeeding 51.4 %, and not exclusive breastfeeding 47.5 %. The distribution of exclusive breastfeeding rates across provinces in South Sulawesi shows 57.1 % (3).

The consequences of stunting in the short and long term include increased morbidity and mortality, poor child development and learning capacity, risk of infection and non-communicable diseases, susceptibility to fat accumulation, lower fat oxidation, expenditure of lower energy, insulin resistance and higher risk of developing diabetes, hypertension, dyslipidemia, decreased work capacity and unfavorable maternal reproductive outcomes in adulthood. Furthermore, stunted children who experience rapid weight gain after two years have an increased risk of becoming overweight or obese (7). Stunting can have long-term effects on cognitive development, school performance, economic productivity in adulthood, maternal reproductive health conditions, and the future risk of chronic disease (8,9). It is associated with increased morbidity and mortality, decreased physical capacity, neurological and economic development as well as a high risk of metabolic disease (10).

Given the consequences, prevention and treatment of stunting are essential. In Ethiopia, women's education and health programs reduce childhood diseases and improve community sanitation (11). In countries that are included in

Sub-Saharan Africa, several approaches are taken to prevent and deal with stunting. The approach should include counseling sessions for mothers to improve breastfeeding and maternal nutrition practices. Furthermore, public health campaigns should be conducted to raise awareness of good sanitation and hygiene practices. Interventions to improve child malnutrition should also focus on cash transfer initiatives to tackle poverty and improve access to food (12). However, stunting prevention has shortcomings because most of them are classified as developing countries. Various efforts are mostly conducted by institutions and social institutions such as UNICEF. In Indonesia, the government has made several contributions such as the first 1 000 days of life, early detection of infectious diseases, early initiation and exclusive breastfeeding, monitoring of falls, providing additional food, early stimulation of child development, nutrition programs for school children, as well as clean and healthy life behavior (13). Sirajuddin's study suggested that nutritional literacy interventions for mothers can reduce stunting in children aged 0-6 months. The group that was given nutritional literacy intervention experienced a decrease of 9.3 % (14). Another study on stunting health literacy in cadres showed good results, with obstacles related to the communication process and cultural background (15).

There are still many villages whose customs and culture are preserved therefore, they can be used to prevent stunting. The Faculty of Public Health at Sam Ratulangi University and the Ministry of Health in Indonesia have taken a cultural approach to stunting prevention. Local traditional/cultural activities such as monendeaga and gongsingan can contribute positively to preventing the high prevalence (16). The National Population and Family Planning Agency also carried out the same program in Pangkajene Islands Regency, South Sulawesi. One of the causes of stunting was that the parents were not ready to marry at an early age. Local culture has an understanding ready to circle the kitchen seven times. This implies the maturity of building a household (17). In the Takalar district, the government also uses a cultural approach to stunting prevention. This approach involves customary institutions or groups to increase the number of stakeholders involved. The

involvement of various stakeholders will ensure the sustainability of the program. An example of the involvement of traditional institutions is reminding the community that breastfeeding their babies is a religious heritage. Meanwhile, the heritage should be maintained and enhanced during the formula milk rush. Different types of nutritious foods are also needed, such as sweet potatoes and moringa, which should be consumed with different processing (18).

A culture-based approach to stunting prevention targets the community because they are the main actors. People who hold fast to their culture will be more receptive to various stunting prevention efforts when these can be adapted and applied to local cultural values. Indonesia's stunting rate will decrease when public literacy on stunting has increased. Furthermore, the good effect is that children will grow normally and are well-nourished because their parents understand a good and healthy diet. This can also improve the community's welfare by creating superior-quality human resources.

Based on the description above, culture is one of the important factors supporting the delivery of health information to the public. Therefore, this study is interested in using culture-based video media on public health literacy. It determines the effect of culture-based education on health literacy about stunting in South Sulawesi.

METHOD

The design is to use the Pre-Post Test Two Group Design, which provides an initial test (pre-test) before being given culture-based health education. Meanwhile, a final test (post-test) after health education uses a standard health literacy questionnaire (HLQ). There are a total of 44 questions with details as follows: question items include 4 questions on health service support, 5 on information on managing health, 5 on activeness in managing health, 5 on social support for health, 5 on assessment of health information, 5 on ability involved a health care provider, 6 questions on the ability to explore the health system, 5 on the ability to find good information about health, and 5 on understanding health information.

This study was conducted in two ethnic communities in South Sulawesi, specifically in Jeneponto and Bone, South Sulawesi districts from April to June 2023. The population is a community in South Sulawesi estimated at 8 771 970. The samples used were divided into 2 groups, with the number of each group of 20 people. The inclusion criteria are Local community/indigenous people, Willing to be a respondent and Indigenous people of Makassar and Bugis tribes. Meanwhile, the exclusion criteria are refusal to be a participant and having a mental disorder. All respondents signed an informed consent form.

The instruments include an intervention in the form of education to the community. Furthermore, the design is presented in the scheme below:

Subject	Pretest →	Intervention	Post Test →	Intervention →	Post Test →	Intervention →	Post Test
E1	O1	X1	O2		O3		O4
E2	O1	X1	O2		O3		O4

Figure 1. Study Design Schematic.

Description:

- E : The group that received the intervention
- O2 : Post-test (second observation)
- O4 : Post-test (fourth observation)

- O1: Pre-test (observation)
- O3: Post-test (third observation)
- X: cultural-based educational video intervention

Data processing was performed using the SPSS program to perform data analysis with univariate and bivariate tests. A univariate test was carried out on each variable to determine the characteristics of the health literacy image. Besides looking at the effect of pre and post-test health education, this study will analyze differences in health literacy between Makassar and Bugis, in South Sulawesi. Meanwhile, the bivariate test was carried out by comparing the two terms before and after the intervention

using repeated ANOVA. The Friedman test was performed to determine the difference in each domain.

RESULTS

An overview of community health literacy about stunting before and after the cultural-based educational video intervention.

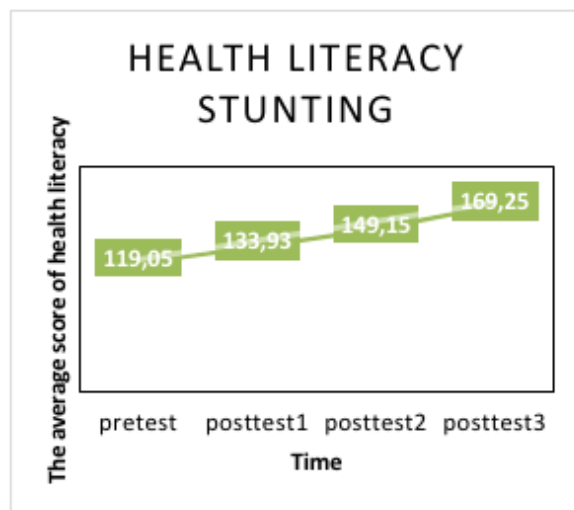


Figure 2. Health literacy stunting.

Figure 2 shows that there is an increasing average of community health literacy about stunting at each measurement time after the

cultural-based educational video intervention stage 1, 2 to 3.

Table 1. Differences in health literacy mean between the time of measurements in group 1 and group 2

Group	Pre-test		1st Post-test		2nd Post-test		3rd Post-test		P
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Group 1	118.45	5.64	134.15	4.04	148.90	3,78	169.00	2.99	P<0.001
Group 2	119.65	5.66	133.70	3.29	149.40	2.78	169.50	2.16	P<0.001
P	0.506	0.702	0.637	0.548					

CULTURE-BASED EDUCATION ON HEALTH LITERACY

In the post-hoc paired-wise test, all comparisons between groups were <0.001, while in the Anova test, to obtain differences between groups, P>0.05 was obtained.

Table 1 shows the highest mean value in the post-3 measurements of groups 1 and 2, with 169.00 and 169.50. The two groups statistically

showed differences in each measurement where health literacy increased after the intervention stages 1 to 3. Furthermore, health literacy between groups 1 and 2 did not show a difference.

Differences in the mean of public health literacy about stunting between domains is shown in Table 2.

Table 2. Differences in domain health literacy mean between the time of measurements in group 1 and group 2

Health Literacy Domain	Group 1				Group 2			
	Pre Mean	Post 1 Mean	Post 2 Mean	Post 3 Mean	Pre Mean	Post 1 Mean	Post 2 Mean	Post 3 Mean
D1	2.57	2.85	3.17	3.71	2.53	2.72	3.16	3.65
D2	2.63	3.02	3.23	3.71	2.77	3.00	3.17	3.71
D3	2.59	2.76	3.25	3.68	2.56	2.73	3.19	3.73
D4	2.65	2.95	3.35	3.78	2.77	3.20	3.78	
D5	2.68	2.79	3.23	3.73	2.57	2.74	3.16	3.68
D6	2.67	3.14	3.51	4.02	2.53	3.26	3.62	3.98
D7	2.72	3.23	3.50	3.90	2.90	3.35	3.58	3.97
D8	2.76	3.29	3.53	4.00	2.85	3.26	3.60	4.01
D9	2.87	3.32	3.50	3.93	2.78	3.37	3.68	4.06
P value	P<0.001		P<0.001					

Group 1 Friedman Test. Post Hoc Wilcoxon: Pre vs Post 1, post2 and post 3 p = 0.008, Post 1 vs post 2 and post 3 p=0.008, post 3 vs post 2 p=0.108
 Group 2 Friedman Test. Post hoc Wilcoxon: Pre vs Post 1, post2 and post 3 p = 0.012, Post 1 vs post 2 and post 3 p=0.110, post 3 vs post 2 p=0.008

Domain 9 in group 1 had the highest mean score before the instructional video intervention was shown, suggesting that these students had a solid foundation in health literacy. In addition, domain 1 showed the feeling of being understood

and supported by the health care provider with the lowest mean. In group 2, domain 7 explored the health system with the highest mean and domain after being given three times the intervention.

DISCUSSION

This study shows that culture-based educational videos effectively improve public health literacy about stunting. There were differences between the two cultural groups before and after the intervention. Meanwhile, no differences were found in health literacy, and raising awareness about stunting is the simplest, least expensive, and most effective strategy to reduce the prevalence of stunting in Indonesia. Health literacy improvement has been shown to have a significant impact on community health behavior change and increased active participation in improving health status in prior research (19).

One of the efforts to improve health literacy is a cultural approach. Educational videos given to two groups of people with different cultures are adapted to the language and culture of the local community, and it is easily understood. The concept of culture and language play a role in health literacy, with the Institute of Medicine (IOM) recognizing that culture affects skills (20). Another study of 73 design prototypes that could be used in animated health communication videos showed respondents were more receptive to simplified visuals for cross-cultural reception, especially when localized with narratives (21). Respondents are more likely to retain and apply the knowledge presented in an audio-visual format because of the increased engagement this type of media provides (22). From the results of measuring memory capabilities through various media types, the highest level was obtained from video media (23).

Group 1 had the greatest mean before the intervention in domain 9, which measures the ability to understand health information well enough to take appropriate action. Domain 1 showed feeling understood and supported by health care providers with the lowest mean. Domain 6 of the intervention, the ability to actively engage with healthcare professionals, showed the greatest mean improvement after 3 rounds of treatment. In group 2, domain 7 explored the health system with the highest mean. After being given three times the interventions, the highest domain understood health information well enough. This is appropriate to the previous studies where almost all respondents have a low

feeling of being understood and supported by health care providers (24). Individuals' culturally-bound beliefs, values, and preferences affect the way a person interprets healthcare messages (20). A community's ability to learn and use health-related skills is influenced by its culture and language. Therefore, the group feels closer and more connected since they can express themselves using the language, jargon, and words unique to their culture (25).

CONCLUSION

This study concludes that culture-based educational videos effectively improve the community's health literacy about stunting. Furthermore, educational videos with different cultures are adapted to the language and culture of the local community.

REFERENCES

1. Subagyo M, Richa K. Prevalence and Number of Stunted Toddlers in the World. Jakarta: Antara Press; 2021.
2. Kusnandar K. Toddler stunting in Indonesia is still over 24 in 2021. Jakarta: Lima Publication; 2016.
3. Ministry of Health. A pocketbook on the results of the Indonesian Nutrition Status Study (SSGI) at the national provincial and district/city levels in 2021. *Chemie Int.* Ed. 2021. Jakarta: Ministry of Health Indonesia; 2021.
4. Hendrayati H, Asbar R. Analysis of Determinant Factors of Stunting in Toddlers Aged 12 to 60 Months. *Media Gizi Pangan.* 2018;25(1):39-50.
5. Wardita Y, Suprayitno E, Kurniyati EM. Determinants of Stunting in Toddlers. *J Heal Sci.* 2021;6(1):7-12.
6. Fitriami E, Huriah T. Determinants of stunting in children in Indonesia: A Literature Review. *J Smart Keperawatan.* 2019;6(2):113-117.
7. De Sanctis V, Soliman A, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafey F, Ahmed N. Early and long-term consequences of nutritional stunting: From childhood to adulthood. *Acta Biomed.* 2021;92(1):1-11.
8. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern. Child Nutr.* 2011;7(3):5-18.
9. Ekholuenetale M, Barrow A, Ekholuenetale CE, Tudeme G. Impact of stunting on early childhood

CULTURE-BASED EDUCATION ON HEALTH LITERACY

- cognitive development in Benin: Evidence from Demographic and Health Survey. *Egypt Pediatr Assoc Gaz.* 2020;68(1):27-2.
10. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(4):250-265.
 11. Woodruff BA, Wirth JP, Bailes A, Matji J, Timmer, Rohner F. Determinants of stunting reduction in Ethiopia 2000 – 2011. *Matern Child Nutr.* 2017;13(2):1-17.
 12. Akombi BJ, Agho KE, Hall JJ, Wali, Renzaho AMN, Merom D. Stunting, wasting and underweight in Sub-Saharan Africa: A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017;14(8):14-23.
 13. Ministry of Health. Effect of stunting in Indonesia country. *Stunting Bulletin.* 2018.p.1163-1178.
 14. Sirajuddin S, Sirajuddin S, Razak A, Ansariadi A, Thaha RM, Sudargo T. The intervention of maternal nutrition literacy has the potential to prevent childhood stunting: Randomized control trials. *J Public Health Res.* 2021;10(2):1-7.
 15. Lisnawati D, Fachrul N, Adnan IZ. Health Literacy Prevent Stunting (Qualitative Descriptive Study of Health Communication in Community Empowerment Cadres by the Village Innovation Program in Rembuk Stunting, Bayongbong District). West Java: Garut University; 2021.
 16. Akilah B. Unsrat Develops a Cultural Approach for Stunting Intervention. Manado: Faculty of Public Health Press; 2019.
 17. Wasi W. Preventing stunting based on local wisdom, the Unhas service team collaborates with DPPKB Pangkep: Hasanuddin University Press; 2022.
 18. Fajar F. An effective way to prevent stunting in Takalar, the district head uses a cultural approach. Takalar: Public Health Office; 2022.
 19. Liu H, Zeng H, Shen Y, Zhang F, Sharma M, Lai W, et al. Assessment tools for health literacy among the general population: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1-16.
 20. Singleton K, Krause E. Understanding Cultural and Linguistic Barriers to Health Literacy. *OJIN Online J Issues Nurs.* 2009;14(3):1-12.
 21. Adam M, Chase R, Mc Mahon S, Kuhnert K, Johnston J, Ward V, et al. Design preferences for global scale: a mixed-methods study of ‘glocalization’ of an animated, video-based health communication intervention. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1-19.
 22. Barani G, Mazandarani O, Rezaei SHS. The effect of application of picture into picture audio-visual aids on vocabulary learning of young Iranian ELF learners. *Procedia - Soc. Behav.* 2010;2(2):5362-5369.
 23. Prawesti I, Haryanti F, Lusmilasari L. Effect of Health Education Using Video and Brochure on Maternal Health Literacy. *Belitung Nurs J.* 2018;4(6):612-618.
 24. Marinda M. Health Literacy Analysis of National Health Insurance Participants at the Simpang Wire Health Center. Jambi: Batanghari Jambi Press; 2019.
 25. 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;15(10):1311-1317.

Determinant of stunting in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic era in Makassar City

Determinante del retraso en el crecimiento en niños de 12 a 24 meses de edad durante la era de la pandemia de COVID-19 en la ciudad de Makassar

Asni Syamsu Alam¹, Wahiduddin^{2b}, Ansariadi^{2c}, Nur Nasry Noor^{2d}, Muhammad Syafar^{3e}, Healthy Hidayanty^{4f}

SUMMARY

Objective: The prevalence of stunting in Sulawesi Selatan after the pandemic has decreased. This is because the COVID-19 pandemic situation has made it difficult to conduct anthropometric measurements owing to a number of regulations enacted by the government to suppress the cases of COVID-19. The Sudiang Public Health Center is one of the biggest contributors to stunting in Makassar City with a prevalence of 11.06%. This study aimed to assess the degree of risk of Low Body Weight (LBW), pregnancy checkups <4 times, incomplete basic vaccinations, non-exclusive breastfeeding, Acute Respiratory Infection (ARI)/ diarrhea infections, household income, and contaminated water sources on stunting during the pandemic. **Methods:** This study was an observational study with a control case epidemiology design. The

sample was 140 respondents, namely 70 case children (stunting) and 70 control children (non-stunting). The statistical analysis used was the Chi-Square test and multiple logistic regression test. The results were expressed in the ODDS ratio. **Results:** The results of this study showed that there is a relationship between LBW (OR=4.0, 1.502-10.911, CI=95%; $p=0.006$), pregnancy checkups <4 times (OR=3.3, 1.319-8.753, CI=95%; $p=0.011$), non-exclusive breastfeeding (OR=2.4, 1.045-5.645, CI=95%; $p=0.039$), and ARI/diarrhea infections (OR=4.3, 1.839-10.222, CI=95%; $p=0.001$) and stunting in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic in Makassar City. The history of infectious disease is the most influential variable in the incidence of stunting. **Conclusions:** It is concluded that the risk of stunting is the highest in LBW children, with pregnancy checkups less than 4 times, non-exclusive breastfeeding, and infectious diseases such as ARI/diarrhea in the last three months.

Keywords: Determinant, stunting, children, COVID-19.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.5>

ORCID: 0000-0003-4287-6038¹

ORCID: 0000-0002-5741-2693^{2b}

ORCID: 0000-0002-9692-6136^{2c}

ORCID: 0000-0002-7898-8978^{2d}

ORCID: 0000-0002-5643-788X^{3e}

ORCID: 0000-0003-4319-0011^{4f}

¹Department of Epidemiology's Master Program, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

Recibido: 14 de enero 2023
Aceptado: 23 de enero 2023

²Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

³Department of Health Promotion and Behavioral Science, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

⁴Department of Nutrition, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

*Corresponding Author: Asni Syamsu Alam

E-mail: asnisyamsualam@gmail.com

Address: Jalan Perintis Kemerdekaan 7, Lorong Ali Hisyam, Tamalanrea, Kota Makassar. Phone: +6285341994174

RESUMEN

Objetivo: *La prevalencia del retraso del crecimiento en Sulawesi Selatan después de la pandemia ha disminuido. Esto se debe a que la situación de la pandemia de COVID-19 ha dificultado la realización de mediciones antropométricas debido a una serie de regulaciones promulgadas por el gobierno para suprimir los casos de COVID-19. El Centro de Salud Pública de Sudiang es uno de los mayores contribuyentes al retraso del crecimiento en la ciudad de Makassar, con una prevalencia del 11,06 %. Este estudio tuvo como objetivo investigar el grado de riesgo de Bajo Peso Corporal (BPC), controles de embarazo <4 veces, vacunas básicas incompletas, lactancia materna no exclusiva, Infección Respiratoria Aguda (IRA)/infecciones diarreicas, ingreso familiar <UMR y efecto de la contaminación de las fuentes de agua sobre el retraso del crecimiento durante la pandemia. Métodos: Este estudio fue un estudio observacional con un diseño de epidemiología de casos control. La muestra fue de 140 encuestados, a saber, 70 casos de niños (retraso en el crecimiento) y 70 niños de control (sin retraso en el crecimiento). El análisis estadístico utilizado fue la prueba de Chi-cuadrado y la prueba de regresión logística múltiple. Los resultados se expresaron en ODDS ratio. Resultados: Los resultados de este estudio mostraron que existe una relación entre BPC (OR=4,0, 1,502-10,911, IC=95 %; $p=0,006$), controles de embarazo <4 veces (OR=3,3, 1,319-8,753, IC=95 %; $p=0,011$), lactancia materna no exclusiva (OR=2,4, 1,045-5,645, IC=95 %; $p=0,039$), infecciones IRA/diarreicas (OR=4,3, 1,839-10,222, IC=95 %; $p=0,001$) y retraso del crecimiento en niños de 12 a 24 meses durante la pandemia de COVID-19 en la ciudad de Makassar. La historia de enfermedades infecciosas es la variable más influyente en la incidencia del retraso del crecimiento. Conclusiones: Se concluye que el riesgo de desnutrición crónica es mayor en niños con BPC, con controles de embarazo menores a 4 veces, lactancia no exclusiva y enfermedades infecciosas como IRA/diarrea en los últimos tres meses.*

Palabras clave: *Determinante, retraso en el crecimiento, niños, COVID-19.*

INTRODUCTION

Stunting is a condition where the child's height/length by age is below -2 SD based on the World Health Organization (WHO) child growth standard curve, describing chronic malnutrition during the early period of growth and

development. During the COVID-19 pandemic, children are invisible victims, considering the short-term and long-term impacts on the health, well-being, development, and future of children (1).

In 2017, there were 22.2 % or around 150,8 million children under five in the world categorized as stunted, more than half of these were in Asia (55 %) and another third in Africa (39 %). Of the 86.3 stunted children in Asia, the highest proportion came from South Asia (58.7 %) and the rest came from Central Asia (0.9 %). The stunted children prevalence data gathered by the WHO published in 2018 stated that Indonesia ranked third with the highest prevalence in the Southeast Asia region after Timor Leste (50.5 %) and India (38.4 %) with 36.4 % (2). Based on the Indonesian Child Nutritional Status Survey 2019 (ICNSS), the stunting prevalence is still relatively high, with a prevalence of 27.67 %. Indonesia is one of the countries with double burden conditions or multiple nutritional problems, which is characterized by the high prevalence of stunting and anemia in pregnant women. Based on United Nation International Children's Emergency Fund (UNICEF) World Bank stunting data for 2020, Indonesia's prevalence of stunting ranks 115th out of 151 countries in the world.

According to the ICNSS 2019, the prevalence of stunted children under five in South Sulawesi was 30.59 %. However, due to the COVID-19 pandemic, ICNSS 2020 could not take place as planned. This refers to health protocols that do not encourage physical contact; thus, anthropometric measurements for children cannot be carried out and data from the child survey for 2020 could not be obtained and the stunting rate for 2021 showed a decreased value to 27.4 % (3).

South Sulawesi itself is the sixth-ranked province contributing to the number of COVID-19 incidence in Indonesia. There were 61 419 confirmed cases in South Sulawesi or 3.7 % of the total national confirmed cases, with 931 deaths per day, or 1.5 % of the province's confirmed cases. The prevalence of stunted children under five in Makassar City in 2018 was 5.04 %. It increased to 8.16 % in 2019 and decreased to 7.14 % in 2020. In 2021 it was 5.23 %. One of the biggest contributors to stunting cases in Makassar City in 2021 was the

Sudiang Public Health Center with a stunting prevalence of 11.06 % (4).

Secondary data on the incidence of stunting in children aged 24-59 months in the working area of the Sudiang Public Health Center of Makassar City showed 49 very short children and 258 short children in 2020, while in 2021 showed 33 very short children and 227 short children. Incidences of stunting in children aged 12-24 months included 30 very short children and 165 short children in 2021, while until March 2022 there were 22 very short children and 107 short children across the working area of the Sudiang Public Health Center of Makassar City (5).

The upsurge in COVID-19 cases based on the data gathered leads to a decrease in stunting incidence, even though the increase in COVID-19 infection should also increase the risk of stunting in children. This decrease in stunting incidence is attributable to the constrained implementation of anthropometry measurements due to regulations that limit physical contact so that not all children were recorded because centers for pre-and postnatal health care and information were halted for 2 years, and parents were also afraid to bring their children to public health centers.

The COVID-19 pandemic that has been going on since 2 March 2020 in Indonesia has the potential to hinder access for mothers and children to optimal health services. Based on the case study by Saputri (6), in five regions (East Jakarta City, Bekasi Regency, Maros Regency, Bandung Regency, and Kupang City) in Indonesia for the period May-June 2020, there was a decrease in the number of K1 visits, to K4 visits, and distribution of Blood Supplement Tablets (BSTs) to pregnancy check services during the COVID-19 pandemic. The most significant decrease in K1 visits was seen in Maros Regency namely from 666 visits to 438 visits (34.23 %). A significant decrease in K4 visits was seen in East Jakarta (31.65 %), while Maros Regency did not report any decrease in the distribution of BSTs, unlike the other four regions. The decrease in the number of visits was influenced by service restrictions at the Public Health Centers. In addition, the components of maternity services were reduced to shorten the visit time. Mothers with anemia who did not receive blood supplement tablets are more likely to suffer childbirth complications and give birth to low-birth-weight babies.

The evidence showed that there was widespread anxiety during the pandemic among pregnant women, especially since they were worried about contracting the COVID-19 virus. They were afraid to travel despite needing mandatory regular checkups for mother and baby health. Since March 2020, the implementation of centers for pre-and postnatal health care and information was halted to control the spread of COVID-19. This restriction greatly affects basic immunization services and weighing of infant and toddler services. The pandemic has also resulted in changes in hospital rules and policies regarding the implementation of early breastfeeding, direct breastfeeding, as well as roaming-in newborn babies (7).

During the pandemic, the community had been aware of symptoms of respiratory infections in children. This becomes increasingly important because their low immunity makes them more susceptible to virus infections such as COVID-19. Therefore, it is important to recognize as early as possible the symptoms of ARI- COVID-19 in children. In addition to infectious diseases, the COVID-19 pandemic has also caused reduced labor supply, unemployment, reduced income, increased costs of doing business in each sector, reduced consumption due to shifts in consumer preferences for each item, people's vulnerability to disease and vulnerability to changes in economic conditions. Social restrictions enacted by the government affected all levels of society, especially lower middle-income groups, and daily workers. In fact, people who were not originally categorized as poor are now poor because of these large-scale social restrictions.

Another impact is the disrupted supply of drinking water and clean water. This is allegedly related to changes in people's lives along with Working from Home (WFH). The need for clean water has increased along with changes in people's behavior during the COVID-19 pandemic.

Based on the findings (8) of the study conducted in the Bojongsari Public Health Center of Depok City, there was a relationship between birth weight, exclusive breastfeeding, immunization status, and feeding of infants and children and stunting incidence in children under five. Furthermore, according to the study (9) on the determinants of stunting by geographic

region in Indonesia, factors related to the incidence of stunting include income, occupation, history of exclusive breastfeeding, and low birth weight. This study aimed to investigate the determinants of the degree of risk of LBW, such as pregnancy checkups <4 times, incomplete basic vaccinations, non-exclusive breastfeeding, ARI/diarrhea infections, household income <UMR, and contaminated water sources on stunting incidence in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic in Makassar City.

METHODS

This study was conducted in Pai Village, which was in the working area of the Sudiang Public Health Center in Makassar City between August and September 2022. It was an observational study with a control case study epidemiology design. The cases were children born during the COVID-19 pandemic and aged 12-24 months with a height-for-age with a z-score <-2 standard deviations (stunting), while control was children under five born during the COVID-19 pandemic and aged 12-24 months with a height-for-age with a z-score \geq -2 standard deviations (non-stunting) which were registered in the nutritional status monitoring register book of the Sudiang Public Health Center of Makassar City.

The population in this study was all children aged 12-24 months in Pai Village in Makassar City, totaling 1 046 children. The samples were 140 respondents, namely 70 stunted children and 70 control children (non-stunting). The researchers used probability sampling with the simple random sampling method, namely a random sampling technique from the existing population. The inclusion criteria for the case group were children aged 12-24 months categorized as stunted and registered in the Public Health Center registered book, domiciled in Pai Village, owning a Health Card, or born in the Sudiang Public Health Center of Makassar City. The inclusion criteria of the control group were non-stunted children, without wasting and obesity. While the exclusion criteria included children aged 12-24 months that were sick at the time of study and children switching domicile to another area in the last five months.

This study used samples from the population environment. The samples were divided into two

groups, namely case, and control. Furthermore, data collection was carried out by visiting each respondent's house. In collecting data, the researcher was accompanied by Public Health Center cadres. The case group consisted of children aged 12-24 months who were categorized as stunted according to results of measurements by nutrition officers, registered in the Public Health Center register book, domiciled in Pai Village, own a Growth 20, Chart (GC) and were not sick at the time of the study, while the control group consisted of non-stunted children without wasting and obesity who were domiciled in Pai Village and own GC. Data collection was carried out through observation, of the health care book, as well as interviews using a questionnaire. The questionnaire used contains determinants of stunting which included data on the characteristics of children, socioeconomic characteristics of families of toddlers, cultural characteristics, history of low-birth-weight events, pregnancy checks, the immunization status of children, history of exclusive breastfeeding, history of infectious diseases, household income, and drinking water sources. 128 stunted children aged 12-24 months were registered in the nutritional status monitoring register book, of which 70 children were taken as samples using a probability sampling technique with a simple random sampling approach. The children in the control group were non-stunted children aged 12-24 months in the same Public Health Center location as the cases and living not far from the case houses.

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS) version 26. Univariate analysis was performed to determine a descriptive description of each of the variables studied. Bivariate analysis was carried out to test the hypotheses which were carried out using the Chi-Square test to determine the Odds Ratio (OR) to identify the risk factors for each variable. Multivariate analysis was performed to determine the adjusted OR value of the risk. The adjusted OR value was the risk value where the effect value of other variables was controlled. The multivariate analysis used in this study was logistic regression analysis to determine the adjusted OR value. The variables included in the multivariate analysis were those that have a p-value <0.25.

RESULTS

The study was conducted in Pai Village, in the working area of the Sudiang Public Health Center of Makassar City between August and September 2022.

As shown in Table 1, much of the case and control children were female, with 37 female children (52.9 %) and 36 female children (51.4 %), respectively. The age group with the most respondents was the 20–24-month group, with 38 children (54.3 %). Most of the case and control children were in the working area of the Batara Bira public health center namely 27 children (38.6 %). The first treatment place visited for most respondents was the nearest clinic, with 33 case children (47.1 %) and 41 control children (58.6 %).

Bivariate analysis results with the Chi-Square test shown in Table 2, indicate that LBW, pregnancy checkups <4 times, incomplete basic vaccinations, non-exclusive breastfeeding,

Table 1. Frequency Distribution of Characteristics of Children Aged 12-24 Months During the COVID-19 Pandemic in Makassar City

Characteristics	Case (n = 70)		Control (n = 70)	
	n	%	n	%
Gender				
Female	37	52.9	36	51.4
Male	33	47.1	34	48.6
Age (Months)				
12-15	16	22.9	16	22.9
16-19	16	22.9	16	22.9
20-24	38	54.3	38	54.3
Posyandu Area				
Kampung Asang	22	31.4	22	31.4
Bulurokeng	5	7.1	5	7.1
Daeng Ramang	3	4.3	3	4.3
Batara Bira	27	38.6	27	38.6
Daeng Matua	3	4.3	3	4.3
Batu Tambung	10	14.3	10	14.3
Treatment Place				
Public Health Center	32	45.7	21	30.0
Midwife	0	0.0	2	2.9
Hospital	1	1.4	6	8.6
Doctor's Practice/Clinic	33	47.1	41	58.6
Ustadz	4	5.7	0	0.0

Table 2. Determinants of Stunting Incidence in Children Aged 12-24 Months during the COVID-19 Pandemic in Makassar City

No Variable	Stunting Incidence				Unadjusted OR (95% CI)	p
	Case n	%	Control n	%		
1. LBW						
Yes	28	40.0	10	14.3	4.000 (1.757-9.107)	0.001
No	42	60.0	60	85.7		
2. Pregnancy Checkups <4 Times						
Yes	30	42.9	12	17.1	3.625 (1.660-7.918)	0.001
No	40	57.1	58	89.2		
3. Incomplete Basic Vaccinations						
Yes	28	37.1	13	18.6	2.591 (1.196-5.614)	0.014
No	44	62.9	57	81.4		
4. Non-Exclusive Breastfeeding						
Yes	39	55.7	22	31.4	2.745 (1.376-5.476)	0.004
No	31	44.3	48	68.6		
5. Acute Respiratory Infection /Diarrhea Infections						
Yes	47	67.1	19	27.1	5.485 (2.655-11.330)	0.0001
No	23	32.9	51	72.9		
6. Household Income <Regional Minimum Wage (RMW)						
Yes	49	70.0	30	42.9	3.111 (1.550-6.244)	0.001
No	21	30.0	40	57.1		
7. Contaminated Water Sources						
Yes	15	21.4	6	8.6	2.909 (1.056-8.011)	0.033
No	26	78.6	64	91.4		

Source: Primary Data 2022.

DETERMINANT OF STUNTING IN CHILDREN AGED 12-24 MONTHS

ARI/diarrhea infections, household income <RMW, and contaminated water sources showed significant values, with p-value <0.05.

In accordance with the unadjusted OR analysis results, infectious ARI/diarrhea showed the highest unadjusted OR value with 5.485. The result means that children under five with a history of infectious ARI/diarrhea have a 5.5 times higher risk of being stunted than those without a history of infectious ARI/diarrhea.

Table 3 shows that based on the results of logistic regression analysis of the determinants

of stunting incidence in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic, there is a difference or change in the risk value or the unadjusted OR and adjusted OR values. Of all the independent variables included in the multivariate analysis, only four variables remained the main significant risk factors for stunting, namely low birth weight, pregnancy checkups <4 times, non-exclusive breastfeeding, and ARI/diarrheal infections. ARI/diarrheal infections retained the highest risk value among other variables, despite a decrease in the OR value.

Table 3. The Comparison of OR (Unadjusted and Adjusted) of Determinants of Stunting Incidence in Children Aged 12-24 Months during the COVID-19 Pandemic in Makassar City

Variable	Unadjusted		Adjusted	
	OR	95 %CI	OR	95 %CI
LBW	4.000	1.757-9.107	4.048	1.502-10.911
Pregnancy checkups <4 times	3.625	1.660-7.918	3.398	1.319-8.753
Incomplete basic vaccinations	2.591	1.196-5.614	1.783	0.689-4.614
Non-exclusive breastfeeding	2.745	1.376-5.476	2.429	1.045-5.645
ARI/diarrhea infections	5.485	2.655-11.330	4.336	1.839-10.222
Household income <UMR	3.111	1.550-6.244	2.011	0.841-4.809
Contaminated drinking water sources	2.909	1.056-8.011	2.809	0.837-9.427

Source: Primary Data 2022

DISCUSSION

Infectious diseases are correlated directly with the nutritional status of children; in effect, this study found that LBW has a relationship with stunting during the COVID-19 pandemic in Makassar City. These results are in line with the study (11) in the central region of Mozambique which showed that a history of LBW was a significant risk factor for stunting with an OR months of age 23.86. This means that children under five who have a history of LBW were 23.86 times more at risk of being stunted than those without a history of LBW (11). Another study showing similar results as this study is the study in Gunung Kaler, Tangerang, showing that a history of LBW has a significant relationship with stunting incidence, where children under

five, aged 24 to 59 months, with a history of LBW were 4.57 times more at risk of being stunted (12). Babies born with LBW are more vulnerable to morbidity, mortality, infectious diseases, being underweight, and stunting in the early neonatal period until childhood (12).

The COVID-19 pandemic in Indonesia has the potential to hinder access for mothers and children to optimal health services. The case study in five regions in Indonesia during the pandemic showed found the decreased provision of blood-supplement tablets to pregnancy check-ups during the COVID-19 pandemic. This is due to restrictions on services in public health centers to shorten visiting duration; thus, pregnant women with anemia who do not get iron tablets have a greater risk of experiencing labor complications and giving birth to babies with low birth weight (6).

Our present results indicate that pregnancy checkups less than 4 times are correlated with stunting during the COVID-19 pandemic in Makassar City. In the case group, out of 30 respondents who had less than 4 prenatal checkups, 17 respondents (56.7 %) said that fear of contracting COVID-19 was the reason they did not have their pregnancies checked, while 8 respondents (26.7 %) said that during their previous pregnancies, they had never done an examination anyway. These results agree with the study in Kuningan Regency showing that inadequate pregnancy checkup visits contribute to stunting incidence (13).

Multiple factors influence stunting in Indonesia, among others is the early growth of the child's life in the mother's womb. This can be determined by the number of visits the mother makes during pregnancy and the quality of each antenatal care (ANC) visit. ANC is a routine control activity carried out by pregnant women to determine the condition of the fetus and the physical condition of the mother aimed at early detection of comorbidities in the mother and fetus so that they can be anticipated as soon as possible. The minimum number of visits by pregnant women to the health center is 4 times according to the guidelines for maternal and child health services (14). However, during the COVID-19 pandemic, pregnancy checkup visit to the health center is limited and every pregnant woman is required to register online when she wants to go to the health center. This discourages them to have their pregnancy checkups, in addition to the fear of contracting COVID-19.

It was demonstrated that non-exclusive breastfeeding is correlated with stunting incidence during the COVID-19 pandemic in Makassar City, in concordance with the study of Teferi et al. (15) who demonstrated that children under five who did not receive exclusive breastfeeding had a 3.78 times greater risk of being stunted than those who received exclusive breastfeeding. According to the WHO, breast milk does not transmit COVID-19. When mothers with COVID-19 refrained from exclusively breastfeeding their babies, this is due to the thought or assumption that the mother will transmit the virus to her baby (16).

This study found that the proportion of ARI/diarrheal infections is correlated with stunting

incidence during the COVID-19 pandemic in Makassar City. ARI and diarrhea are the most common infectious diseases among children aged 12-24 months in the working area of the Sudiang Public Health Center. Indeed, several respondents admitted that their child had just been discharged from hospitalization because of diarrhea. Similarly, it was shown that infectious diseases are a risk factor for stunting in toddlers in Nepal (17). In addition, in Ethiopia toddlers with diarrhea in the last 2 weeks were 2.71 times more at risk of being stunted than those who don't have diarrhea (18).

Poor environment and sanitation are the main causes of infectious diseases (ARI and diarrhea). In effect, most of the respondents in the case group their water source was a well shared with several families with poor sanitation around the well, thereby increasing the risk of transmitting infectious diseases. During the COVID-19 pandemic, ARI symptoms appear in children that need to be watched out for because of their low immunity so they are more likely to be infected with viruses such as COVID-19. ARI and diarrhea may cause decreased appetite in children, leading to a lack of intake of food and drink in the body and resulting in malnutrition (12).

Incomplete basic vaccinations, family income below the minimum wage, and contaminated drinking water sources have no significant relationship to the incidence of stunting. This can be seen from the Lower limit (LL) and Upper limit (UL) values which include the number one, so the amount of risk or OR value obtained is not statistically significant. In the case group, 62.9 % of children had complete basic vaccinations, while 37.1 % had incomplete basic vaccinations, as evidenced by a few missed months in their KIA books as well as postponed vaccination due to fever. Incomplete vaccinations may result in a weakened child's immunity, so they are susceptible to infection. Infections in children are left unchecked, and stunting is likely to happen. On the other hand, just because children's vaccination status is complete, it does not mean they are free from stunting because several other factors can cause stunting.

Immunization or vaccination is intended to create immunity in children until adulthood. Complete basic vaccination is mandatory immunization given to children under five.

According to the Child identity card books, some children had complete vaccination, but some did not. One of the reasons is the postponement of the immunization schedule because the baby had a fever on the day of immunization and in the following month a new immunization is given while last month's immunization was missed. Some children got immunizations not according to their schedule, such as the BCG vaccine which should be given in the first month but is given in the fourth month. In addition to fever, the shutdown of public health centers for two years due to the pandemic is also the reason for late immunization because the procedure for immunization at the public health center became too complicated for some respondents.

Low family income affects the choice of food consumed, causing a lack of variety and quantity of food, especially vitamins and minerals, thereby increasing the risk of stunting (12). However, between income and nutrition, the relationship is not significant because nutrition is not necessarily limited to pricier food. Likewise, with the reduction in employees that occurred during the pandemic, it had no significant impact because the majority of respondents' family heads work as daily laborers.

Currently, in Indonesia, contaminated water and drinking water sources do not meet people's requirements. Water is considered to be clean, according to the Ministry of Health of the Republic of Indonesia (1990), when they meet health requirements and have a maximum permissible level of microbiological requirement, including water free from germs that can interfere with health, and when the water physical quality includes colorless water, smells, and tastes (19). Most of the respondents have clean water sources. Although some cover one of the conditions, unclean categorization is when all conditions are not met. In the studied location, it was found that there were only 8 houses in the case group that used municipal water works as a source of clean water and 14 houses in the control group. This is due to the uneven distribution of clean water. Most respondents source their water from drilled/pump wells, as well as protected wells. In the case and control groups, 32 respondents (45.7 %) and 50 respondents (71.4 %), respectively, admitted using bottled water for drinking but

for other needs such as cooking, they still used water from wells.

CONCLUSIONS

LBW, pregnancy checkups <4 times, incomplete basic vaccinations, non-exclusive breastfeeding, and Acute Respiratory Infection/diarrhea infections are correlated with stunting incidence in children aged 12-24 months during the COVID-19 pandemic in Makassar City. History of ARI/diarrhea infections is the most influential variable on the incidence of stunting. This requires joint efforts of various parties to quickly come up with prevention measures for ARI and diarrhea in children, especially during the COVID-19 pandemic. Prevention efforts require contributions from various parties, including the physical environment, family environment, and health service support. More importantly, stakeholder policies are expected to have a significant impact on the prevention of ARI and diarrhea in children under five during the COVID-19 pandemic.

Acknowledgment

The authors would like to thank all parties who contributed to this research.

Funding

Everything related to finance in writing and publishing this article purely uses the authors' funds.

Author's Contribution

All contributors made significant contributions to this study, and all authors agreed with the contents of the manuscript.

Conflict of Interest

The authors declare no potential conflicts of interest regarding the authorship and/or publication of this research 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 approval from the Health Research Ethics Commission, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin on 29 July 2022, number: 8576/UN4.14.1/TP.01.02/2022

Significance for Public Health

Stunting still poses a serious threat to children as the future generations of a nation. Based on this study, it can be concluded that the most influential factor in the incidence of stunting during the COVID-19 pandemic is Acute Respiratory Infection /Diarrhea infections. Education to the public regarding the prevention and impact of infectious diseases (Acute Respiratory Infection /Diarrhea) on children is especially needed during a pandemic like today.

REFERENCES

- United Nations Children's Fund. Malnutrition. USA: UNICEF, 2019.
- Ministry of Health. Indonesian Health Profile Kemenkes RI. Window Bulletin of Health Data and Information: The Situation of Stunting in Indonesia, Jakarta: KEMENKES, 2018.
- Amir H. Strategies in preventing the transmission of COVID-19 quarantine, isolation, lockdown, tracing, testing and treatment (3t): A literature review. *Asia Pacific J Health Management*. 2022;17(2):i1465.
- Makassar City Health Office. Primary Stunting Data in Makassar City for 2020-2021. Makassar, 2022.
- Sudiang Public Health Center, Makassar City. Primary Stunting Data for Toddlers 24-59 Months in 2020-2021. Makassar, 2022.
- Saputri NS. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Maternal and Child Nutrition and Health Services: Case Studies in Five Regions in Indonesia. The SMERU Research Institute. 2020;7(5):1-8.
- Ministry of Health. Second Revision of Coronavirus Disease (COVID-19) Preparedness Program. Jakarta: Kemenkes RI. 2020.
- Wulansari A, Novita A, Herjanti H. Determinants of stunting in toddlers aged 12-59 months at the Bojongsari Health Center, Depok City. *SIMFISIS Indonesian J Midwifery*. 2021;1(2):77-86.
- Maria I, Nurjannah N, Mudatsir M, Bakhtiar B, Usman S. Analysis of Stunting Determinants by Geography in Indonesia. *Majalah Kesehatan (J Health)*. 2020;7(4):239-250.
- Stang S. Practical Ways to Determine Statistical Tests in Health and Medical Research. Jakarta: Mitra Wacana Media Publishers; 2018.
- García Cruz LM, González Azpeitia G, Reyes Suárez D, Santana Rodríguez A, Loro Ferrer JF, Serra-Majem L. Factors Associated with Stunting among Children Aged 0 to 59 Months from the Central Region of Mozambique. *Nutrients*. 2017;9:491.
- Safitri Y, Lail NH, Indrayani T. Factors Associated with Stunting Incidents in Toddlers during the COVID-19 Pandemic in the Working Area of the Gunung Kaler Health Center, Tangerang. *J Quality in Women's Health*. 2021;4(1):70-83.
- Heryanto ML. Antenatal Care Visits with Stunting Incidence in Children Aged 24 – 36 Months. *J Ilmiah PANNMED Periode*. 2021;16(1):1-8.
- Backe B, Pay AS, Klovning A, Sand S. Incidence/epidemiology national guidelines for antenatal care. *NGF Obst Antenatal Care*. 2014;7(1):24-29.
- Teferi MB, Hassen HY, Kebede A, Adugnaw E. Prevalence of Stunting and Associated Factors among Children Aged 06-59 Months in Southwest Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Heal Food Sci*. 2016;4(6):1-6.
- Suryaman R, Girsang E, Mulyani S. The relationship between knowledge and mothers' anxiety in breastfeeding their babies during the COVID-19 pandemic. *Health Sci J*. 2021;9(2):116-121.
- Paudel R, Pradhan B, Wagle R, Pahari D, Onta S. Risk Factors for Stunting Among Children: A Community-Based Case-Control Study in Nepal Risk Factors for Stunting Among Children: A Community-Based Case-Control Study in Nepal. *Kathmandu Univ Med J*. 2012;10(39):18-24.
- Tafesse T, Yoseph A, Mayiso K, Gari T. Factors associated with stunting among children aged 6-59 months in Bensa District, Sidama Region, South Ethiopia: unmatched case-control study. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):551.
- Ministry of Health Indonesia. Minister of Health Regulation No. 416/MENKES/PER/IX/1990 concerning Water Quality Requirements and Supervision, Jakarta; 1990

Adherencia al tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una Unidad de Medicina Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social

Adherence to treatment of chronic obstructive pulmonary disease in a Family Medicine Unit of the Mexican Social Security Institute

Martha Viviana Castañeda-Hernández^{1a}, Oswaldo Sinoe Medina-Gómez^{2b}

RESUMEN

Objetivo: Determinar el grado de adherencia al tratamiento en los pacientes con EPOC derecho habientes en México. **Método:** Estudio transversal en pacientes con EPOC en el que se analizó la asociación de características sociodemográficas, uso de oxígeno y tiempo con la enfermedad con el apego al tratamiento. Se realizó análisis descriptivo; se utilizaron pruebas de hipótesis con Chi-cuadrado (nivel de confianza de 95 %). Se estimó la razón de prevalencias, prueba de T de Student para muestras independientes y regresión logística. **Resultados:** Se estudiaron a 362 pacientes de los cuales solo 25,4 % presentó un buen apego al

tratamiento. El incumplimiento se asoció a una mayor edad y menor escolaridad de los pacientes, así como a un mayor tiempo de uso de medicamentos contra la enfermedad. **Conclusión:** Resulta importante garantizar el apego al tratamiento de los pacientes con EPOC reforzando la comunicación y empatía del médico tratante, principalmente del primer nivel de atención, otorgando información clara acerca de la importancia del apego al tratamiento y la correcta técnica del uso del inhalador para mejorar su calidad de vida y prevenir posibles complicaciones.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, adhesión al tratamiento farmacológico, pacientes resistentes del tratamiento, México.

SUMMARY

Objective: To determine the degree of adherence to treatment in patients with COPD in Mexico. **Methods:** Cross-sectional study in patients with COPD in which the association of sociodemographic characteristics, oxygen use, and time with the disease with treatment adherence were analyzed. Descriptive analysis was performed; Chi-square hypothesis tests were used (95 % confidence level). Prevalence ratio, Student t-test for independent samples, and logistic regression were estimated. **Results:** We studied 362 patients of whom only 25.4 % showed good adherence to treatment. Non-compliance was associated with higher age and lower education of the patients, as well as with a long time of use of anti-disease drugs. **Conclusion:** It is important to ensure adherence to treatment in patients with COPD by reinforcing communication and empathy

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.6>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5941-6030>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1286-7317>²

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar 15. Ciudad de México, México.

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital General Regional 1. Ciudad de México, México.

Autor de correspondencia: Oswaldo Sinoe Medina-Gómez.
Dirección Postal: Eje 4 Sur 222, Col del Valle, Benito Juárez, Ciudad de México, México. E-mail: epired@gmail.com

Recibido: 1 de octubre 2022

Aceptado: 7 de diciembre 2022

of the treating physician, mainly at the first level of care, providing clear information about the importance of adherence to treatment and the correct technique of inhaler use to improve quality of life and prevent possible complications.

Keywords: *Pulmonary disease, chronic obstructive, medication adherence, patient dropouts, Mexico.*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un concepto que engloba un conjunto de afecciones pulmonares crónicas que limitan el flujo de aire. Se ha estimado que el 7,8 % de todas las defunciones ocurridas a nivel mundial son a causa de esta enfermedad (1). Existen distintos factores asociados al EPOC como la exposición a biomasa, contaminación del aire, así como exposición a gases o sustancias irritantes (2,3). Sin embargo, el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para esta patología provocando inflamación crónica por células inflamatorias, estrés oxidativo, sobreproducción de moco y fibrosis (4).

En México existen 14.9 millones de fumadores, de los cuales 5.4 millones fuman diariamente (5). La exposición al humo de tabaco de segunda mano es uno de los factores importantes para enfermedades pulmonares y es el causante de más de 600 000 defunciones anuales (6). Por lo que es importante prevenir la progresión de la enfermedad aunado al tratamiento de las comorbilidades y garantizar el apego al tratamiento (7-9).

El tratamiento angular incluye mezclas de broncodilatadores y esteroides, sin embargo, una pobre adhesión terapéutica se asocia a una mayor mortalidad, frecuentes exacerbaciones y mayores costes socioeconómicos. El elevado impacto clínico del problema ha ocasionado que las últimas ediciones de las guías de práctica clínica sobre asma y EPOC enfaticen la necesidad de identificar y corregir la falta de adherencia al tratamiento (10,11).

La falta de adherencia al tratamiento en pacientes con EPOC puede alcanzar hasta el 70 % de los pacientes (12). Entre los factores asociados que se han reportado previamente

resaltan los factores socioeconómicos y la falta de apoyo social (10,13). Motivo por el cual el presente estudio tuvo como objetivo determinar el nivel de apego al tratamiento en los pacientes con EPOC derechohabientes al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y determinar los factores individuales asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo transversal en la Unidad de Medicina Familiar 15 de la Delegación DF Sur del IMSS. Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico previo de EPOC y con tratamiento establecido por medio de inhaladores.

El estudio contó con la aprobación del Comité Local de Ética e Investigación y se logró su registro con el número R2020-3701-022. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de los participantes, cuyo formato fue previamente aceptado por el comité local de investigación, asegurando el respeto por los aspectos éticos involucrados en la investigación, como el derecho a la privacidad y el anonimato.

Se interrogó acerca de la edad, años con el padecimiento, estado civil, escolaridad y tiempo en horas con el uso de oxígeno al día y se identificaron a los pacientes diagnosticados previamente con EPOC mediante el registro del expediente electrónico y con un resultado de espirometría al momento del diagnóstico con VED1/ CVF menor del 70 %. Para reconocer el incumplimiento de tratamiento se aplicó el cuestionario TAI, el cual permite conocer el grado e intensidad de apego al tratamiento farmacológico. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: buena adherencia (50 puntos), adhesión intermedia (46 a 49 punto) y mala adhesión al tratamiento (menor de 45 puntos). Posteriormente se consideró como falta de adherencia a aquellos pacientes que fueron catalogados con una adhesión intermedia y mala. Se clasificó el cumplimiento al tratamiento como errático, deliberado o inconsciente a partir de los resultados obtenidos del cuestionario TAI.

Se obtuvieron los resultados reportados por la última prueba de espirometría realizada al paciente con la finalidad de conocer el grado

de obstrucción que presentaban los pacientes considerando el valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), se consideró una obstrucción leve a resultados mayores de 70 %, obstrucción moderada con 60 % a 69 %; obstrucción moderadamente grave (FEV1 50 % a 59 %) y grave (FEV1 30 % a 49 %).

Se utilizó el programa estadístico Stata versión 9,0 para el análisis de los datos obtenidos. El análisis descriptivo se realizó por cada variable; para las variables continuas se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la normalidad en la distribución de los datos, posteriormente se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes para comparar medias o U de Mann-Whitney cuando no existía normalidad. En el caso de la prueba de t de Student, se asumió la igualdad de las varianzas según los resultados de la prueba de Levene con la finalidad de elegir el valor de p y como medidas de asociación, se estimó la razón de prevalencias (RP). Se utilizaron pruebas de hipótesis con Chi-cuadrado con un nivel de confianza de 95 % para las variables no cuantitativas.

RESULTADOS

Se estudiaron a 362 pacientes, con un rango de edad de 39 a 96 años con un promedio de edad de 78,2 años y una mediana de años con EPOC fue de 7 años. El 61,3 % de las personas entrevistadas fueron mujeres. Respecto al estado civil, la mayor proporción de los pacientes estudiados eran casados (63,5 %) y el nivel de escolaridad más frecuente fue la secundaria completa (33,1 %) mientras que 4,4 % de los entrevistados no habían cursado algún grado de escolaridad y el 6,9 % contaban con licenciatura.

Respecto a la adherencia al tratamiento, solo 25,4 % (IC95 %= 20,9-29,9) de los pacientes tenían una buena adherencia, el 40,3 % (IC95 %= 35,3-45,4) presentó una adherencia regular y 34,3 % (IC95 %= 29,4-39,1) una mala adherencia.

De los 270 pacientes que no contaron con buena adherencia al tratamiento, 28,9 % (IC95 %= 23,5-34,3) tuvieron un incumplimiento deliberado; 31,5 % (IC95 %= 25,9-37,0) con incumplimiento errático; 39,3 % (IC95 %= 33,4-45,1) presentaron

un cumplimiento inconsistente y 0,04 % (IC95 %= 0,06-2,04) un incumplimiento irregular.

La falta de adherencia al tratamiento fue más frecuente entre mujeres (77 %; IC 95 %: 71,5-82,6) aunque al compararse con los hombres, dicha diferencia no fue significativa ($p = 0,21$). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la falta de adherencia al tratamiento y la edad de los pacientes ($p=0,006$).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la falta de adherencia al tratamiento y el nivel de escolaridad ($p=0,02$) además del estado civil ($p<0,001$). Por otro lado, no se mostró asociación respecto a la mediana de los años con la enfermedad y la falta de adherencia ($p=0,54$).

Los pacientes que con falta de adherencia al tratamiento tienen 21,3 veces mayor probabilidad de utilizar oxígeno en contraste con quienes tienen una buena adherencia (RP=21,1; $p=0,008$) así como a la presencia de obstrucción moderada o mayor (RP=1,36; $p=0,004$) (Cuadro 1).

Se mostró una asociación significativa respecto a la edad, el estado civil distinto al ser casado, una mayor antigüedad utilizando los medicamentos para la enfermedad y el bajo o nulo uso de oxígeno se asocia a una mayor falta de adherencia al tratamiento del EPOC (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que el 74,6 % de los pacientes no tienen adherencia a su tratamiento siendo un porcentaje mayor a lo reportado en estudios previos (10).

Respecto al sexo, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres, lo cual difiere por lo reportado por Antoniu (14) que señala una mayor adherencia al tratamiento en los hombres.

Las personas casadas mostraron mayor adherencia al tratamiento, lo cual puede ser explicado por las redes de apoyo que otorga la pareja y que habitualmente suelen fungir como cuidadores previniendo el aislamiento social, el cual ha sido asociado a una menor adherencia al tratamiento para el manejo del EPOC (13,15). Por otro lado, se encontró una diferencia significativa

Cuadro 1. Características de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según apego al tratamiento farmacológico

Variables	Tipo de apego al tratamiento		Valor de p*	
	Apego	Desapego		
Edad	Media (Desviación estándar)	Media (Desviación estándar)		
	74,4 (9,81)	79,5 (9,03)	<0,001	
Años con el padecimiento	8,6 (5,3)	8,7 (6,4)	0,83	
	N (%)	N (%)	Valor de p§	
Sexo	Femenino	51 (55,4)	171 (63,3)	
	Masculino	41 (44,6)	99 (36,7)	0,21
Estado civil	Casado	76 (82,6)	154 (57,0)	<0,001
	Divorciado	4 (4,3)	11 (4,1)	
	Separado	1 (1,1)	27 (10,0)	
	Soltero	2 (2,2)	5 (1,9)	
	Unión libre	2 (2,2)	5 (1,9)	
	Viudo	7 (7,6)	68 (25,2)	
Escolaridad	Licenciatura	10 (10,9)	15 (5,6)	0,02
	Bachillerato	18 (19,6)	35 (13,0)	
	Secundaria	37 (40,2)	89 (33,0)	
	Primaria	24 (26,1)	118 (43,7)	
	Sin escolaridad	3 (3,3)	13 (4,8)	
Grado de obstrucción	Leve	51 (55,4)	106 (39,3)	0,025
	Moderada	30 (32,6)	99 (36,7)	
	Moderadamente grave	9 (9,8)	50 (18,5)	
	Grave	2 (2,2)	15 (5,6)	
Tiempo de uso de oxígeno (horas/día)	Más de 12 horas	23 (25,0)	81 (30,0)	
	Menos de 12 horas	53 (57,6)	169 (62,6)	
	No usa	16 (17,4)	20 (7,4)	

* Prueba t de student

§ Prueba de Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

respecto a la edad y la falta de adherencia al tratamiento entre los pacientes con EPOC, asociación que ha sido descrita previamente (16).

Este estudio encontró una asociación respecto a la falta de adherencia al tratamiento del EPOC y la baja escolaridad de los pacientes, condición que es similar a lo reportado por Cecere y col. (17). Sin embargo, en el análisis multivariado dicha asociación no fue estadísticamente significativa.

Entre los pacientes que no utilizan oxígeno, se encontró una mayor probabilidad de presentar una mala adherencia al tratamiento al igual que un mayor tiempo utilizando los inhaladores, lo cual puede depender de la aceptación de la

enfermedad, así como de la percepción de cómo se siente el propio paciente conforme transcurre el tiempo (18).

Es importante reconocer que existe la limitación propia de un estudio de tipo transversal, el cual no permite inferencias causales, sin embargo, permite tener una aproximación de la magnitud del problema y pone en relevancia aquellos factores que se relacionan con el desapego al tratamiento entre los pacientes con EPOC. Otra limitación del estudio podría ser el tamaño de la muestra, lo cual impidió alcanzar la significancia estadística en algunas de las variables estudiadas.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Tabla 2. Factores asociados al desapego a tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

VARIABLES	Razón de momios	Error estándar	Valor de p	Intervalos de confianza al 95 %
Edad	1,04	0,02	0,01	1,01-1,08
Grado de obstrucción del flujo aéreo				
Leve	1,00			
Moderada	0,77	0,27	0,44	0,32-1,52
Moderadamente grave	0,61	0,40	0,46	0,17-2,22
Grave	0,29	0,35	0,31	0,03-3,17
Estado civil				
Casado	1,00			
Otro	2,64	0,86	0,003	1,39-4,99
Sexo				
Femenino	1,00			
Masculino	0,76	0,20	0,30	0,45-1,29
Escolaridad				
Licenciatura	1,00			
Bachillerato	1,19	0,65	0,75	0,41-3,46
Secundaria	1,38	0,67	0,50	0,54-3,56
Primaria	1,88	0,95	0,21	0,70-5,04
Tiempo en años de uso del medicamento para EPOC	1,16	0,07	0,02	1,03-1,30
Tiempo de uso de oxígeno (horas/día)				
Más de 12 horas	1,00			
12 horas o menos	13,04	8,30	<0,001	3,74-45,43
No usa	39,51	45,14	0,001	4,21-370,97

CONCLUSIONES

Resulta importante garantizar el apego al tratamiento de los pacientes con EPOC reforzando la comunicación y empatía del médico tratante, principalmente del primer nivel de atención, otorgando información clara acerca de la importancia del apego al tratamiento y la correcta técnica del uso del inhalador para mejorar su calidad de vida y prevenir posibles complicaciones.

La participación de un equipo multidisciplinario de salud y de la familia pueden ser de gran importancia para reducir el alto porcentaje de desapego al tratamiento en los pacientes en el primer nivel de atención y garantizar una mejor calidad de vida.

Contribución de los autores: Conceptualización y diseño, M.V.C.H., O.S.M.G.,

Metodología, M.V.C.H., O.S.M.G., Adquisición de datos, M.V.C.H., Análisis e interpretación de datos, V.C.H., O.S.M.G., Investigador Principal, O.S.M.G., Investigación, M.V.C.H., O.S.M.G., Redacción del manuscrito— Preparación del borrador original, M.V.C.H., O.S.M.G., Redacción revisión y edición del manuscrito, M.V.C.H., O.S.M.G., Visualización, O.S.M.G., Supervisión, O.S.M.G., Adquisición de fondos, M.V.C.H., O.S.M.G.

Financiación

El financiamiento estuvo a cargo de los autores y no existieron fuentes externas de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran o tener algún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
2. Woldeamanuel GG, Mingude AB, Geta TG. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and its associated factors among adults in Abeshge District, Ethiopia: A cross-sectional study. *BMC Pulmonary Med*. 2019;19(1):181.
3. Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiration*. 2001;68(1):4-19.
4. Zamarro García C, Bernabé Barrios MJ, Santamaría Rodríguez B, Rodríguez Hermosa JL. Tabaquismo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Archivos de Bronconeumología*. 2011;47:3-9.
5. Villatoro J, Resendiz E, Mujica A, Bretón M, Cañas V, Soto I, et al. Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. México: INPRFM. 2017.
6. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: A retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377(9760):139-146.
7. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C, et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulmonary Med*. 2018;18(1):163.
8. Foster TS, Miller JD, Marton JP, Caloyeras JP, Russell MW, Menzin J. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: a review and synthesis of the literature. *COPD*. 2006;3(4):211-218.
9. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Resp Med*. 2015;3(2):159-170.
10. George M. Adherence in Asthma and COPD: New Strategies for an Old Problem. *Respiratory Care*. 2018;63(6):818-831.
11. Plaza V, Fernandez-Rodriguez C, Melero C, Cosio BG, Entrenas LM, de Llano LP, et al. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2016;29(2):142-152.
12. Jung E, Pickard AS, Salmon JW, Bartle B, Lee TA. Medication adherence and persistence in the last year of life in COPD patients. *Respiratory Med*. 2009;103(4):525-534.
13. Trivedi RB, Bryson CL, Udris E, Au DH. The influence of informal caregivers on adherence in COPD patients. *Ann Behav Med*. 2012;44(1):66-72.
14. Antoniu SA. Adherence to inhaled therapy in COPD: effects on survival and exacerbations. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010;10(2):115-117.
15. Castellano-Munoz P, Miranda-Ruiz A, Sojo-Gonzalez G, Perea-Milla E, Garcia-Alegria JJ, Santos-Rubio MD. Pharmacological treatment adherence by older patients after hospital discharge. *Enferm Clin*. 2008;18(3):120-126.
16. CDC. Chronic obstructive pulmonary disease among adults—United States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:938-943.
17. Cecere LM, Slatore CG, Uman JE, Evans LE, Udris EM, Bryson CL, Au DH. Adherence to long-acting inhaled therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *COPD*. 2012;9:251-258.
18. George J, Kong DCM, Thoman R, Stewart K. Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD. *Chest*. 2005;128(5):3198-3204.

Frecuencia y características asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de una clínica de Cajamarca, Perú

Frequency and characteristics associated with *Helicobacter pylori* infection in symptomatic patients from a clinic in Cajamarca, Peru

Keila Guillermina Vásquez-Zamora^{1a*}, Danny Omar Suclupe-Campos^{2a*}, Luis Castillo-Rivadeneira^{3a*}, Gabriel Alcántara De La Rosa^{4b**}, Heber Silva-Díaz^{5c***}

RESUMEN

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* es frecuente en países en vías de desarrollo y causa gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico.

Objetivo. Determinar la frecuencia y características asociadas a la infección por *H. pylori* en pacientes sintomáticos de una clínica privada de Celendín, Cajamarca, Perú. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal y retrospectivo en 198 pacientes sintomáticos durante marzo 2019 hasta abril 2022. Los datos se recolectaron mediante la documentación de las historias clínicas. **Resultados:** La población de estudio se caracterizó por una edad promedio de 39,4 años, 3 años de enfermedad y predominio del sexo femenino (65,7 %), de zona domiciliar urbana

(66,2 %) y ocupación docente/estudiante (38,9 %). La edad menor a 60 años ($p=0,011$) y la zona domiciliar urbana ($p=0,048$) se asociaron a la mayor frecuencia de la infección. Asimismo, el tiempo de enfermedad ($p<0,001$) e índice de masa corporal ($p=0,034$), se correlacionaron positivamente con los niveles de la prueba. **Conclusión:** La infección por *H. pylori* es frecuente y se relaciona con la edad, zona domiciliar e IMC de los pacientes.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, epidemiología, factores de riesgo, ureasa (fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Introduction: *Helicobacter pylori* infection is common in developing countries and causes gastritis, peptic ulcer, and gastric cancer. **Objective:** To determine the frequency and characteristics associated with *H. pylori* infection in symptomatic patients from a private

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.7>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-487X>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4930-3689>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8960-5468>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2534-593X>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-9673>⁵

^aUniversidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Departamento de Microbiología. Lambayeque, Perú.

^bUniversidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina.

Recibido: 31 de diciembre 2022

Aceptado: 15 de enero 2023

^cUniversidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Chiclayo, Perú.

*Biólogo - Microbiólogo.

**Médico cirujano. Magister en Gestión de los Servicios de Salud.

***Biólogo - Microbiólogo. Doctor en Ciencias.

Autor de correspondencia: Keila Guillermina Vásquez-Zamora, Av. Carlos Castañeda #1560- Chiclayo- Perú.

E-mail: keilavasquezzamora95@gmail.com

clinic in Celendín, Cajamarca, Peru. **Material and methods:** A cross-sectional and retrospective study was carried out on 198 symptomatic patients from March 2019 to April 2022. Data was collected by documenting medical records. **Results:** The study population was characterized by an average age of 39.4 years, 3 years of illness, and a predominance of females (65.7 %), living in an urban area (66.2 %), and teaching/student occupation (38.9 %). Age under 60 years ($p=0.011$) and urban home area ($p=0.048$) were associated with a higher frequency of infection. Likewise, the time of illness ($p<0.001$) and body mass index ($p=0.034$), was positively correlated with the levels of the test. **Conclusion:** *H. pylori* infection is common and is related to age, home area, and BMI of patients.

Keywords: *Helicobacter* infections, epidemiology, risk factors, urease (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa que ha desarrollado numerosas estrategias para colonizar la mucosa gástrica del hospedero, como la secreción de sustancias que alteran el pH y el mimetismo molecular para evadir la respuesta inmune (1). Es responsable de varias infecciones que incluyen la gastritis aguda y crónica, la úlcera péptica, el adenocarcinoma gástrico, el linfoma MALT, la enfermedad de Ménétrier. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera un carcinógeno de clase I (2).

Su transmisión es oral y fecal, principalmente a través de agua, alimentos (3). El diagnóstico de laboratorio se realiza mediante estudio de una biopsia, serología y por métodos no invasivos como la prueba del aliento, que detecta la actividad de la ureasa en personas con infección activa, con una sensibilidad y especificidad del 95 % al 100 %, respectivamente (4).

En la actualidad aproximadamente el 60,3 % de la población mundial está infectada por este patógeno, siendo África (79,1 %), seguida de América Latina y el Caribe (63,4 %), los continentes más afectados (5). En el Perú, la prevalencia de *H. pylori* varía de 45,5 a 74,3 % (6,7), donde los pacientes con síntomas de dispepsia, eructos, sensación de reflujo, náuseas y epigastralgia son los más vulnerables.

La provincia de Celendín, departamento de Cajamarca, se encuentra ubicada al norte del Perú, a una altitud de 2 645 m. s. n. m., con una temperatura media anual que varía entre 5 a 21 °C y una población de 79 084 habitantes (8). Cabe destacar que el acceso al agua es mediante red pública, pero con niveles inadecuados de cloro, lo que no garantiza que sea de calidad. Además, esta provincia tiene una baja cobertura del servicio de alcantarillado tanto urbano como rural (9). Por este motivo, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia y características asociadas a la infección por *H. pylori* en pacientes sintomáticos de una clínica de dicha provincia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo.

Población y muestra

La población de estudio estuvo constituida por 198 pacientes sintomáticos que acudieron a consulta médica a la clínica de Celendín, Cajamarca, durante marzo de 2019 a abril de 2022. El muestreo fue censal incluyendo aquellos con síntomas de dispepsia, dolor epigástrico y reflujo con un resultado de prueba de aliento de la urea o del aliento con carbono 14 (C^{14}) y excluyéndose a los que tenían historia clínica incompleta, ilegible y con resultado de prueba de aliento como control post tratamiento para *H. pylori*.

Procedimientos de recolección de datos

Los datos se recogieron mediante la técnica de documentación de la historia clínica. Se registraron las características sociodemográficas de edad, sexo, zona domiciliaria, ocupación; características clínicas de peso, talla, estado nutricional, tiempo de la enfermedad.

El diagnóstico de *H. pylori* se realizó mediante prueba del aliento con urea marcada con C^{14} -UBTK de la marca EC® Headway. El procedimiento siguió el protocolo del fabricante e

inició con la ingestión de una cápsula de urea con C¹⁴, la cual, en presencia de la ureasa producida por la bacteria, se descompone en amoníaco y dióxido de carbono. Este gas fue exhalado en un globo diez minutos después de la ingesta, para ser medido en el dispositivo HUBT-20 por la técnica de centelleo en unidades de desintegraciones por minuto (cpm). Los valores de 0 a 40 cpm indicaron un test negativo y los mayores de 50 cpm fueron considerados positivos (10).

Análisis de datos

Los datos fueron registrados en una base de Microsoft Excel 2019. Las variables cualitativas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas. En las cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, previa evaluación de la normalidad según prueba de Kolmogorov-Smirnov. La asociación entre las características sociodemográficas y la infección por *H. pylori* se evaluó mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson, Fisher exacto, razones de prevalencia (RP) y correlación de Spearman, según correspondió. Se consideró una significancia de $p < 0,050$. El análisis estadístico se realizó en InfoStat versión 8.

Aspectos éticos

El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional Lambayeque (0223-056-33 CEI). Al tratarse de un estudio con fuente de datos secundarios, no se requirió del uso de consentimiento informado. En cada etapa del estudio, en particular durante la recolección y análisis de datos, se tuvieron presente los principios éticos de beneficencia, justicia, respeto y no maleficencia. Toda la información fue tratada como confidencial, de acceso restringido a los investigadores y codificada para mantener el anonimato la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 198 pacientes con síntomas de dispepsia, dolor epigástrico y reflujo. Las características de la población se describen en el Cuadro 1. Asimismo, 77,3 % (153/198) de la

población de estudio resultó positivo a infección por *H. pylori* por prueba del aliento practicado.

Cuadro 1

Características de pacientes sintomáticos de una clínica de Celendín, Cajamarca, Perú, 2019 – 2022 (n=198)

Variable	N	%
Edad (años)	198	39,4 (15,6)*
Tiempo de enfermedad (años)	198	3 (2-6)**
Peso (kg)	198	63,7 (10,9)*
Talla (m)	198	1,56 (0,08)*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	198	25,9 (3,6)*
Sexo		
Femenino	130	65,7
Masculino	68	34,3
Estado nutricional		
Desnutrición	6	3,0
Normopeso	93	47,0
Obesidad	24	12,1
Sobrepeso	75	37,9
Zona domiciliaria		
Rural	67	33,8
Urbano	131	66,2
Ocupación		
Docente/estudiante	77	38,9
Ama de casa	76	38,4
Agricultor/albañil	25	12,6
Comerciante	10	5,1
Otros	10	5,0

* Promedio y desviación estándar, ** Mediana y rango intercuartil

El Cuadro 2 muestra el análisis bivariado, donde se observa que el grupo etario ($p=0,011$) y la zona domiciliaria de residencia ($p=0,048$) resultaron asociadas a la mayor frecuencia de infección *H. pylori*. Los pacientes menores de 30 y los de 30 a 59 años, tuvieron 54 % (RP = 1,54; IC 95 % = 1,16-2,04) y 38 % (RP = 1,38; IC 95 % = 1,03-1,85), respectivamente, más probabilidad de presentar la infección por *H. pylori* en comparación a los mayores de 60 años. Igualmente, los pacientes que residían en una zona domiciliaria urbana presentaron 19 % más probabilidad de presentar la infección respecto a los que residían en zona rural (RP = 1,19; IC 95 % = 1,01-1,40). Cabe destacar que no se pudo demostrar la asociación en el estado nutricional con la infección, pero se observó una

mayor frecuencia en individuos con sobrepeso y obesidad (82,8 %).

Cuadro 2

Factores asociados a la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de una clínica de Celendín, Cajamarca, Perú, 2019 – 2022 (n=198)

Variables	<i>H. pylori</i> positivo/total (%)	Valor de p
Sexo		
Femenino	101/130 (77,7)	0,859*
Masculino	52/68 (76,5)	
Edad (años)		
Menos de 30	50/58 (86,2)	0,011**
30 a 59	89/115 (77,4)	
60 a más	14/25 (56,0)	
Estado nutricional		
Desnutrición/Normal peso	71/99 (71,2)	0,065*
Sobrepeso/Obesidad	82/99 (82,8)	
Zona domiciliaria de residencia		
Rural	46/67 (68,7)	0,048*
Urbano	107/131 (81,7)	
Ocupación		
Agricultor/albañil	19/25 (76,0)	0,625**
Ama de casa	57/76 (75,0)	
Docente/estudiante	63/77 (81,8)	
Otros	14/20 (70,0)	

*Prueba Exacta de Fisher, **Chi cuadrado de Pearson

Asimismo, se observó correlación positiva y baja entre el cpm de la prueba de aliento para *H. pylori* con el tiempo de enfermedad e IMC (Cuadro 3).

Cuadro 3

Correlación de la edad, tiempo de enfermedad e IMC con el cpm de la prueba del aliento en pacientes sintomáticos de una clínica de Celendín, Cajamarca, Perú, 2019 – 2022 (n=198)

Variables	Rho Spearman	Valor de p
Edad (años)	-0,09	0,202
Tiempo de enfermedad (años)	0,25	<0,001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	0,15	0,034

DISCUSIÓN

En la presente investigación, la prevalencia de *H. pylori* diagnosticada por la prueba de aliento en pacientes sintomáticos fue de 77,3 % (153/198 pacientes). Resultado similar a reportes de América Latina, el Caribe (11), y comunidades rurales e indígenas de Norteamérica (12,13), donde se informan tasas de infección superiores al 50 % para *H. pylori*. Sin embargo, estudios realizados en África (14,15) y Asia (16), muestran tasas de infección menor al 40 %, lo que hace suponer que la ubicación geográfica y las características de la población estudiada influyen en los resultados. No obstante, otros factores como el nivel socioeconómico, el estilo de vida, alimentación, prácticas de higiene y el tipo de ensayo utilizado para el diagnóstico, podrían explicar la alta prevalencia, sobre todo en países en vías de desarrollo como el Perú (17).

Al realizar el análisis bivariado, se encontró que el grupo etario y la zona de residencia se asociaron a infección por *H. pylori*. Así, los pacientes menores de 30 y los de 30 a 59 años tuvieron 54 % (RP = 1,54; IC 95 % = 1,16-2,04) y 38 % (RP = 1,38; IC 95 % = 1,03-1,85) respectivamente, más probabilidad de infección comparado con los mayores de 60 años. Informes previos reportan una disminución gradual de la infección por *H. pylori* con el incremento de la edad. De este modo, Zhang y col. (17), reportan tasas de infección superiores al 50 % en pacientes menores de 40 años comparado con los mayores de 50 años (P < 0,001); y Smith y col., informan de un 43 % en pacientes de 31 a 40 años (15). Sin embargo, en otros estudios se demuestra más probabilidad de infección en adultos mayores (12) o simplemente no se encontraron diferencias entre los grupos etarios (13,16).

La evidencia indica que el *H. pylori* se adquiere típicamente en la infancia, con aumento de su prevalencia en adultos y posterior descenso en los grupos de mayor edad (12). Además, la noción de higiene y cuidado de la salud en etapas posteriores a la infancia podrían explicar los hallazgos. Es notable destacar el papel de la carga bacteriana en los resultados de las pruebas de aliento, ya que en los adultos que pueden haber estado infectados previamente, la carga es baja, porque el desarrollo de un entorno gástrico desfavorable

para la bacteria suele eliminarla (17). Sin embargo, de ocurrir lo contrario, *H. pylori* puede desencadenar enfermedades graves como el cáncer gástrico y la úlcera péptica, incrementando la mortalidad, especialmente en adultos mayores con comorbilidades (15).

Respecto a la zona de residencia, se encontró más probabilidad de infección en los habitantes urbanos que rurales (RP = 1,19; IC 95 % = 1,01-1,40). El nivel socioeconómico, educativo y tipo de alimentación, pueden explicar el hallazgo, ya que al tener una proporción considerable de profesores, estudiantes y amas de casa, la demanda laboral y la participación de actividades sociales como comer en restaurantes o en la calle, compartiendo cubiertos y en condiciones hacinadas, incrementa la probabilidad de infección por *H. pylori* (17). Por el contrario, la dieta de los habitantes de zonas rurales, basada en frutas y verduras frescas, con alto contenido en vitamina C, podría proteger la mucosa del estómago (17), no obstante, los informes sobre su consumo para reducir el riesgo de enfermedades gástricas, siguen siendo inconsistentes (18). Es notable señalar que el estudio no ha podido demostrar el papel de actividades como la agricultura, agua y saneamiento deficiente de las comunidades rurales, como factores de riesgo para adquirir infección por *H. pylori*, como lo han señalado en otros trabajos (12,19), por lo que en el futuro será necesario realizar investigaciones que aborden estos aspectos.

La infección por *H. pylori* es una causa conocida de cáncer gástrico y el sobrepeso y la obesidad son uno de los principales contribuyentes (20). En el estudio un 82,8 % de pacientes tenía esta condición, y aunque no se demostró asociación con infección por *H. pylori*, la evidencia demuestra que es más probable en pacientes con IMC mayores a 24 kg/m² (16). Esto podría explicar el resultado de la baja correlación positiva entre el valor de los cpm de la prueba de aliento con el IMC (Rho=0,15; p=0,034). *H. pylori* afecta las propiedades viscoelásticas y la función motora del músculo liso gástrico, generando que el volumen del estómago se altere por el cambio en los hábitos alimenticios por la ingesta de alimentos con mayor frecuencia (21). Así, la obesidad contribuye a la alteración de la microbiota, el metabolismo y la función

inmunitaria del hospedero, convirtiéndose en un factor de riesgo para adquirir nuevas enfermedades (22).

Otro hallazgo resaltante es la correlación positiva, entre los cpm de la prueba de aliento para *H. pylori* con el tiempo de la enfermedad (Rho=0,25; p<0,001). Hallazgos similares se han reportado en pacientes con dispepsia y pacientes entre 7 y 18 años, con un año o más años de infección hasta el diagnóstico (23). Esto se explica por los cambios de la secreción ácida gástrica a medida que pasa el tiempo, que va favoreciendo una mayor colonización de la bacteria, así en una fase inicial esta puede ser transitoria y desaparecer en algunos meses, mientras que en una fase crónica la inflamación es mayor y puede causar alteraciones morfológicas de la mucosa, conllevando al desarrollo de úlceras duodenales, gástricas o cáncer gástrico (24).

Existen pocos estudios que aborden la epidemiología de este problema de salud pública en comunidades altoandinas del Perú. No obstante, tiene algunas limitaciones en su diseño y población analizada. Así, al ser una investigación transversal, no refleja la tendencia temporal de la infección, ya que la prevalencia y las características asociadas pueden haber cambiado a lo largo del tiempo, sobre todo si se tiene en cuenta que *H. pylori* suele adquirirse durante la infancia. Asimismo, otra limitación es que la población de estudio no fue representativa de la provincia y podría sobreestimar los hallazgos en la población objetivo, por lo no debe generalizarse a toda la comunidad.

En conclusión, en la muestra y período de estudio, se observó que casi ocho de 10 participantes con síntomas de dispepsia, dolor epigástrico y reflujo, resultaron positivos a *H. pylori* por prueba de aliento, siendo más probable la infección en pacientes menores de 60 años, residentes del área urbana, con sobrepeso y/o obesidad, aunque esto último requiere mayor investigación. Si bien, los resultados encontrados pueden diferir de otros trabajos desarrollados en regiones y localidades del Perú, el estudio aporta las primeras características epidemiológicas y clínicas de la infección por *H. pylori* en pacientes sintomáticos de Cajamarca, que ayudará a desarrollar nuevas estrategias de prevención y control de su transmisión a nivel comunitario.

Contribuciones de los autores: Todos los autores contribuyeron en igual medida para la presente investigación, interpretaron la evidencia encontrada, revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión final.

Financiamiento: autofinanciado.

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

REFERENCIAS

1. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* 2014;345(2):196-202.
2. Den Hoed CM, Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* Infection. In: Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. Elsevier; 2020.p.476-480.
3. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017;22(1):12403.
4. Castillo O, Maguiña J, Benites H, Chacaltana A, Guzmán E, Dávalos M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010 - 2013. *Rev Gastroenterol Perú.* 2016;36(1):49-55.
5. Sjomina O, Pavlova J, Niv Y, Leja M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2018;23:e12514.
6. Guevara-Tirado A, Sanchez-Gavidia JJ. Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con sintomatología gastrointestinal en un área urbana de Lima, Perú, 2021. *Rev Peru Investig en Salud.* 2022;6(1):23-27.
7. Aroca J, Vélez L. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos en Ecuador. *Rev Vive.* 2021;4(11):193-202.
8. INEI. Perú. Nota de prensa N° 194. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2018.p.20-21.
9. INEI. Perú: formas de acceso al agua y saneamiento básico. *Boletín: Agua y Saneamiento.* 2020;9.
10. Sankararaman S, Moosavi L. Urea Breath Test. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL); 2022.
11. Curado M, de Oliveira M, de Araújo M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2019;60:141-148.
12. Miernyk K, Bulkow L, Gold B, Bruce M, Hurlburt D, Griffin P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* among Alaskans: Factors associated with infection and comparison of urea breath test and anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies. *Helicobacter.* 2018;23(3):e12482.
13. Harris R, Brown H, Begay R, Sanderson P, Chief C, Monroy F, et al. *Helicobacter pylori* Prevalence and Risk Factors in Three Rural Indigenous Communities of Northern Arizona. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):797.
14. Kpssou A, Kouwakanou H, Ahouada C, Vignon R, Martin Sokpon C, Zoundjiekpon V, et al. Infection par *Helicobacter pylori*: prévalence et facteurs associés dans une population tout venant d'après une recherche par test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14. *Pan Afr Med J.* 2021;40:266.
15. Smith S, Jolaiya T, Fowora M, Palamides P, Ngoka F, Bamidele M, et al. Clinical and Socio-Demographic Risk Factors for Acquisition of *Helicobacter pylori* Infection in Nigeria. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(7):1851-1857.
16. Man S, Ma Y, Jin C, Lv J, Tong M, Wang B, et al. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Diabetes: A Cross-Sectional Study in China. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1-8.
17. Zhang F, Pu K, Wu Z, Zhang Z, Liu X, Chen Z, et al. Prevalence and associated risk factors of *Helicobacter pylori* infection in the Wuwei cohort of north-western China. *Trop Med Int Heal.* 2021;26(3):290-300.
18. Wang T, Cai H, Sasazuki S, Tsugane S, Zheng W, Cho E, et al. Fruit and vegetable consumption, *Helicobacter pylori* antibodies, and gastric cancer risk: A pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea. *Int J Cancer.* 2017;140(3):591-599.
19. Bálint L, Tiszai A, Kozák G, Dóczy I, Szekeres V, Inczeffi O, et al. Epidemiologic characteristics of *Helicobacter pylori* infection in southeast Hungary. *World J Gastroenterol.* 2019;25(42):6365-6372.
20. Tay S, Li J, Fock K. Diet and cancer of the esophagus and stomach. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(2):158-163.
21. Kaplan K, Turgut E, Okut G, Bag YM, Sumer F, Kayaalp C. *Helicobacter pylori* Increases Gastric Compliance on Resected Stomach After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2021;31(11):4776-4780.
22. Siddiqui B, Yakoob J, Abbas Z, Azmat R, Fatima SS, Awan S. Distribution of *Helicobacter pylori* infection and abnormal body-mass index (BMI) in a developing country. *J Infect Dev Ctries.* 2018;12(05):342-346.
23. Rodríguez-García JL, Carmona-Sánchez R. Dispepsia funcional y dispepsia asociada a infección por *Helicobacter pylori*: ¿son entidades con características clínicas diferentes? *Rev Gastroenterol México.* 2016;81(3):126-133.
24. Piqué J. Relación entre *Helicobacter pylori*, gastritis crónica y cáncer gástrico. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* 2004;9(2):93-99.

Cáncer de mama en la provincia. La axila postneoadyuvancia

Breast cancer in the province. The axilla postneoadjuvance

Wilmar de Jesús Briceño R¹, Francisco López², Alexandra Malpica J³, María Ruby Justo³, Ana Carolina Araque⁴

RESUMEN

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama postneoadyuvancia como primera línea de tratamiento ha experimentado numerosos cambios en los últimos años. El objetivo de esta investigación radicó en determinar la respuesta (presencia y/o ausencia) de ganglios axilares en un grupo consecutivo de pacientes que recibieron diversos esquemas de quimioterapia neoadyuvante. Como objetivo secundario, la existencia de dependencia o independencia entre las diversas variables con respecto al estatus ganglionar axilar. Se realiza una investigación observacional, retrospectiva y de corte transversal en un grupo consecutivo de pacientes entre junio 2021 y agosto 2022 que asistieron al servicio de oncología del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barinas. Luego de recibir quimioterapia, a todas se les practicó una mastectomía radical modificada. Los datos fueron incluidos y analizados mediante el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS v.22. La prueba de Chi-

cuadrado (X^2) se utilizó para evaluar la asociación entre las variables, un p valor menor a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. De las 204 pacientes con cáncer de mama, 30 cumplieron con los criterios de inclusión. El 67 % eran mayores de 50 años, estadio clínico IIB (43 %). El 77 % exhibió una respuesta clínica parcial a nivel de la mama. De las 30 pacientes evaluadas en 18 (60 %) persistía enfermedad a nivel axilar. No hubo dependencia entre las variables evaluadas y el estatus ganglionar. El empleo de la quimioterapia como primera línea de tratamiento permite mejorar los resultados anatómicos quirúrgicos a nivel axilar, en nuestra serie un 40 % no presentaron enfermedad residual.

Palabras clave: Cáncer de mama, neoadyuvancia, ganglios axilares.

SUMMARY

Surgical treatment of post-neoadjuvant breast cancer as the first line of treatment has undergone numerous changes in recent years. The main objective of this

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.8>

ORCID: 0000-0002-4523-0104¹

Ministerio del Poder Popular para la Salud. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti-Barinas. Servicio de Oncología-Unidad Tumores Sólidos.

¹Miembro Correspondiente Nacional Academia Nacional Medicina, puesto 17. Cirujano-Oncólogo. Jefe de Servicio Oncología Hospital Dr. Luis Razetti, Barinas. Clínica el Pilar. Av. Garguera con Calle Aramendi Consultorio: Piso

1- Hospitalización Barinas Edo. Barinas.

² Oncólogo Clínico, Servicio de Oncología Hospital Dr. Luis Razetti. Barinas

³ Médico Adjunto Servicio Oncología Hospital Dr. Luis Razetti. Barinas

⁴ Médico Residente Postgrado Cirugía General Hospital Dr. Luis Razetti. Barinas

Recibido: 29 de octubre 2022
Aceptado: 27 de enero 2023

Autor de correspondencia: Wilmar de Jesús Briceño R. E-mail: wilmardejesus@gmail.com

research was to determine the response (presence and/or absence) of axillary nodes in a consecutive group of patients who received various neoadjuvant chemotherapy schemes. As a secondary objective, the existence of dependence or independence between the variables with respect to axillary lymph node status. Observational, retrospective, and cross-sectional research is carried out in a consecutive group of patients between June 2021 and August 2022 who attended the oncology service of Dr. Luis Razetti University Hospital in Barinas. After receiving chemotherapy, all underwent a modified radical mastectomy. The data was included and analyzed using the statistical package for social sciences SPSS v.22. The Chi-Square test (X^2) was used to evaluate the association between the variables, and a p-value less than 0.05 was considered statistically significant. Of the 204 patients with breast cancer, 30 met the inclusion criteria. 67 % were older than 50 years, and clinical stage IIB (43 %). 77 % exhibited a clinical partial response at the breast level. Of the 30 patients evaluated, 18 (60 %) persisted in disease at the axillary level. There was no dependence between the variables evaluated and the lymph node status. The use of chemotherapy as the first line of treatment allows for improved anatomical-surgical results at the axillary level, in our series 40 % did not present residual disease.

Keywords: Breast cancer, neoadjuvant, axillary nodes.

INTRODUCCIÓN

A pesar de todos los adelantos que han ocurrido en el sector de la salud, existe una gran disparidad en cuanto al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama entre los países de altos ingresos, de medianos y bajos ingresos. En este sentido, de cada cuatro mujeres con cáncer, una tiene cáncer de mama, es por lo que hoy en día esta entidad representa la primera causa de cáncer en la mujer a nivel mundial (1). En la República Bolivariana de Venezuela, según las estimaciones de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela, esta enfermedad constituye la primera causa tanto de incidencia como de mortalidad por cáncer en la mujer (2).

Numerosos estudios clínicos bien diseñados se han elaborado con la finalidad de mejorar y desescalar el manejo quirúrgico del cáncer de mama particularmente en paciente con estadios tempranos (3-5). El conocimiento del estado de los ganglios a nivel de la axila representa un poderoso factor pronóstico a la hora de decidir el tipo de tratamiento local, regional y sistémico. Las

pacientes con tumores de mama grandes (mayores de 5 cm) con compromiso clínico a nivel axilar, son candidatas para recibir quimioterapia antes del tratamiento quirúrgico. Esto con la finalidad de reducir el volumen tumoral y poder realizar procedimientos quirúrgicos con más facilidad y en muchas oportunidades cada vez menos radicales (6,7).

En los años recientes, los tratamientos multimodales han condicionado a efectuar cada vez menos disecciones axilares como parte del manejo de estas pacientes, aun en presencia de ganglios axilares metastásicos, ya que no tiene impacto favorable en la sobrevida global, en el período libre de enfermedad, ni a nivel de las recurrencias en la axila (3,4,8). Todas estas revisiones incluyen quimioterapia neoadyuvante, cirugía y radioterapia, lo que no ocurre en países subdesarrollados como el nuestro, donde las pacientes acuden tarde a la consulta con enfermedad más voluminosa, los citostáticos escasean por lo que no hay continuidad en su administración y, por si fuera poco, no cuentan con servicios públicos para cumplir formalmente con el tratamiento a base de radioterapia.

En este contexto, no existe uniformidad de criterio en el manejo de la axila en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante. Para evaluar y medir la respuesta de la quimioterapia a nivel axilar y con vistas a futuro de poder realizar procedimientos más conservadores nos planteamos como objetivo principal en este trabajo: determinar el grado de respuesta (Presencia o Ausencia De Metástasis Axilares) en un grupo consecutivo de pacientes que acuden al servicio de oncología del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barinas, el cual inicia sus funciones el mes de junio del año 2021. Como segundo objetivo tratar de demostrar si existe alguna relación de dependencia entre las variables evaluadas y la presencia y/o ausencia de enfermedad axilar con el objeto de encontrar predictores que justifiquen procedimientos menos radicales.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal en el servicio de oncología general del Hospital Universitario

Dr. Luis Razetti de Barinas durante el primer año de su puesta en marcha, desde el mes de junio de 2021 hasta agosto del año 2022.

Criterios de inclusión: 1) Pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico histológico de cáncer de mama con enfermedad loco-regional avanzada (estadios II y III), 2) Las pacientes deben cumplir con al menos 4 a 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, 3) Contar con la documentación y el resultado postoperatorio de anatomía patológica completo

Criterios de exclusión: 1) Sexo masculino, 2) Mujeres embarazadas, 3) Los casos con metástasis distantes.

Recolección de los datos: La cantidad de pacientes que asistieron al servicio de oncología durante el lapso del estudio con el diagnóstico histológico de cáncer de mama fueron 204 pacientes, distribuidos de la siguiente forma: estadio I solo 3 %, estadio II 39 %, estadios III 50 % y estadio IV 8 %. De este universo de pacientes cumplieron con los criterios de inclusión solo 30 pacientes. Se preparó un instrumento para recoger los datos sobre la edad, mama afectada, estadio clínico, el tipo y grado histológico del cáncer tanto preoperatorio como postoperatorio, clasificación molecular, el grado de respuesta clínica y el estatus ganglionar postoperatorio. Para evaluar la extensión de la enfermedad se empleó el tamaño de la lesión mamaria desde el punto de vista clínico ya que en la localidad no se cuenta con un equipo de mamografía a nivel del sector público, igualmente se determinó clínicamente la presencia o ausencia de ganglios a nivel axilar, una radiografía de tórax y un ultrasonido abdominal. Todas las pacientes firmaron junto con un familiar un documento de consentimiento informado.

Luego de recibir quimioterapia neoadyuvante, se midió la respuesta clínica del tumor a nivel de la mama mediante el examen clínico utilizando una cinta métrica. Sabemos que los estudios de imagen como la Mamografía, TAC, RMN y el ultrasonido aportan mejor información, los costos y sobre todo el estatus socioeconómico de estas pacientes impiden su utilización. En este sentido, se empleó la escala de RECIST (9), utilizando los siguientes criterios: 1) Respuesta completa (Rc) cuando el tumor desaparece completamente, 2) Respuesta parcial (Rp), el tumor disminuye 30 %

o más en su diámetro mayor, 3) Progresión de la enfermedad (Pe), el tumor crece un 20 % o más en su diámetro mayor y, 4) Enfermedad estable (Ee) cuando el tumor no muestra disminución suficiente para clasificarlo como una Rp ni un aumento conveniente como para considerarlo como una Pe (10).

ANÁLISIS DE LOS DATOS: Los datos fueron incluidos y analizados mediante el paquete estadístico para ciencias sociales SPSS, versión 22. La frecuencia y los porcentajes de todas las variables fueron calculadas. La prueba de Chi-cuadrado (X^2) se utilizó para analizar la asociación estadística de las variables del estudio. Un valor de P menor a 0,05 fue considerado estadísticamente significativo para el análisis comparativo.

RESULTADOS

Un total de 30 pacientes fueron admitidas en esta investigación, la mayoría eran mayores de 50 años (67 %), el 43 % de los casos se correspondió con el estadio clínico IIB, seguido de IIA (20 %) y IIIB (20 %). La mama derecha resultó la más afectada en el 57 % de los casos (Cuadro 1).

El diagnóstico histopatológico predominante fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado (47 %). La evaluación inmunohistoquímica se pudo realizar en 27 pacientes, de estos el 42 % pertenecían al grupo molecular luminal B. Lo común fue encontrar ganglios axilares con enfermedad (60 %) (Cuadro 1).

Todas las pacientes recibieron entre cuatro y ocho ciclos de diversos esquemas de quimioterapia neoadyuvante antes de la mastectomía radical modificada (Madden). Se determinó el tipo de respuesta clínica a nivel de la mama en todas las pacientes, 27 experimentaron una respuesta parcial (77 %), solo cinco pacientes con respuesta clínica completa a nivel de la mama (17 %) (Cuadro 2).

Del total de pacientes evaluadas, cinco tuvieron una respuesta clínica completa a nivel de la mama de las cuales en cuatro tampoco se encontró enfermedad a nivel axilar (13 %). Solo hubo cinco casos con respuesta patológica completa tanto a nivel de la mama como a nivel

Cuadro 1
Características clínico-patológicas de las pacientes

Características		Frecuencia	(%)
Edad	< de 50 años	10	33
	> de 50 años	20	67
Estadio Clínico	IIA	6	20
	IIB	13	43
	IIIA	4	14
	IIIB	6	20
	IIIC	1	3
Diagnóstico Histológico	Ductal/G1	2	7
	Ductal/G2	14	47
Clasificación Molecular	Ductal/G3	12	40
	Lobulillar/G2	2	6
	Luminal A	6	22
	Luminal B	11	42
Mama Afectada	Her2 Positivo	5	18
	Triple Negativo	5	18
	Sin IMH	3	10
Estado de la axila	Derecha	17	57
	Izquierda	13	43
	Ganglios positivos	18	60
	Ganglios negativos	12	44

Cuadro 2

Respuesta clínica postneoadyuvancia a nivel de la mama

	Tipo de respuesta	Pacientes	%
Respuesta Clínica	Respuesta completa	5	17
	Respuesta parcial	23	77
	Enfermedad estable	2	6
	Progresión enfermedad	0	0

axilar (17 %). En lo que respecta a la clasificación molecular, el subtipo luminal B presentó el mayor porcentaje de ganglios positivos (23 %), en contraste, los subtipos moleculares Her2 positivo y Triple negativo fueron los tumores con mejores porcentajes de ganglios negativos a nivel axilar 10 % respectivamente (Cuadro 3).

Cuadro 3

Estatus ganglionar

Características		Estatus Ganglionar (Frecuencia)		Estatus Ganglionar (%)	
		Ganglios -	Ganglios +	Ganglios -	Ganglios +
Respuesta Clínica %	Completa	4	1	13	3
	Respuesta parcial	8	15	27	50
	Enfermedad estable	0	2	0	7
Anatomía Patológica Definitiva	Respuesta completa	5	2	17	7
	Ductal/G2	2	7	7	23
	Ductal/G3	5	7	17	23
	Lobulillar/G2	0	2	0	6
Clasificación Molecular	Luminal A	1	4	3	13
	Luminal B	3	7	10	23
	Her2 positivo	3	1	10	4
	Triple Negativo	3	2	10	7
	Sin IMH	2	1	7	3

CÁNCER DE MAMA EN LA PROVINCIA

No hubo ninguna relación de dependencia estadísticamente significativa entre las diversas

variables estudiadas con respecto a la presencia y/o ausencia de ganglios a nivel axilar (Cuadro 4).

Cuadro 4

Independencia de las variables evaluadas

Variable	Estadístico	Estatus Ganglionar		
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Edad agrupada	Chi-cuadrado de Pearson	0,625	1	0,429
Estadio clínico	Chi-cuadrado de Pearson	5,427	4	0,246
Diagnóstico histológico	Chi-cuadrado de Pearson	2,222	3	0,528
Respuesta clínica	Chi-cuadrado de Pearson	4,928	2	0,085
Anatomía patológica definitiva	Chi-cuadrado de Pearson	5,413	3	0,144
Clasificación molecular	Chi-cuadrado de Pearson	4,658	4	0,324

DISCUSIÓN

El uso cada vez más habitual de la quimioterapia neoadyuvante como tratamiento inicial de las pacientes con cáncer de mama (11-13), ha permitido que la mayoría de las pacientes con enfermedad loco-regional avanzada que consultan buscando atención médica, puedan ser intervenidas con base al efecto reductor sobre el tumor que tienen los diversos citostáticos. En este sentido, el manejo del cáncer de mama ha experimentado numerosos avances a lo largo del tiempo, disminuyendo los efectos adversos de los diversos tratamientos médico-quirúrgicos, así como mejorando los resultados a mediano y largo plazo (14-16).

En esta investigación como se puede observar en el cuadro número uno, el 67 % de las pacientes eran mayores de 50 años con un estadio clínico IIB (43 %). El carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado resultó el más frecuente (47 %). No es así en otras investigaciones donde las pacientes son premenopáusicas y con mayores estadios clínicos (10,17). En cuanto al subtipo molecular en nuestro estudio el Luminal B fue el de mayor frecuencia (42 %) muy similar a otras publicaciones (10,18,19). El objetivo principal de este estudio fue determinar el estado de los ganglios axilares en un grupo consecutivo de pacientes que recibieron diversos esquemas

de quimioterapia neoadyuvante seguido de mastectomía radical modificada. De las 30 pacientes evaluadas, el 60 % presentaron ganglios positivos a nivel axilar, datos similares (10,18,20) se observan en otras series.

Los beneficios de no hacer una disección axilar para ese pequeño grupo de pacientes con una fuerte respuesta a la quimioterapia neoadyuvante han sido demostrados en diversos ensayos clínicos (5,13,14,17,21), todos incluyen como parte del tratamiento, el empleo de radioterapia adyuvante. En nuestro caso, el servicio más cercano de radioterapia en funcionamiento y perteneciente al sector privado de la salud se encuentra a 170 Km de distancia (2 h aproximadamente de viaje en vehículo), igual ocurre en países de bajos ingresos (22-25) este inconveniente dificulta dar cumplimiento con lo establecido en los diversos protocolos para el tratamiento del cáncer de mama (26,27).

En los países con medianos y bajos ingresos como el nuestro, lo habitual es que las pacientes portadoras de cáncer de mama acudan con lesiones avanzadas localmente. En este sentido, el uso de la quimioterapia neoadyuvante ha permitido disminuir el estadio clínico inicial y transformar lesiones inicialmente inoperables en operables. Esto ha facultado desescalar el tratamiento del cáncer mamario, de la mastectomía radical a la cirugía preservadora, de la disección axilar (niveles I-II) a la biopsia del ganglio centinela (13-15).

Para disminuir la radicalidad del tratamiento quirúrgico tanto en la mama como en la axila, es necesario contar con instrumentos que permitan medir el grado de respuesta a los diversos tratamientos neoadyuvantes. El más sencillo y habitual es la medición del tamaño del tumor a nivel de la mama. En nuestra casuística como se observa en el cuadro dos, el 77 % de los casos lograron una Rp, de estos el 50 % conservaban enfermedad a nivel de la axila y el 23 % pertenecían a la categoría Luminal B (Cuadro 3). Estos datos revelan la existencia de un alto porcentaje de pacientes con enfermedad residual tanto a nivel de la mama como axilar. Observaciones similares lo señalan otras publicaciones (28). Rosenberger y col. (29) consideran, que el número total de ganglios retirados y con enfermedad residual, tienen un factor pronóstico invaluable en la sobrevida de estas pacientes.

No es fácil predecir la respuesta al tratamiento neoadyuvante sobre todo la respuesta patológica completa (RPC). Numerosas publicaciones han señalado al respecto, que la RPC está relacionada con el subtipo molecular del cáncer de mama de una manera global en el 21,1 % de los casos. El mayor porcentaje de RPC se observa en los Her 2 /neu positivo 36,4 %, seguidos de los Triple Negativos 32,6 % (20,30), igual ocurrió en nuestra investigación donde los subtipos moleculares Her2 positivo y Triple negativo fueron los que presentaron el mayor porcentaje de ganglios negativos a nivel axilar. Finalmente, no se observó dependencia entre las variables estudiadas y el estatus ganglionar axilar ($p>0,05$) como se observa en el cuadro número cuatro, posiblemente el pequeño número de pacientes influyó en este resultado.

CONCLUSIÓN

Aunque en nuestro estudio el número de pacientes evaluados es pequeño para poder concluir de forma inequívoca, si podemos decir que el porcentaje de Rp fue alto a nivel de la glándula mamaria (77 %) lo que permitió desde el punto de vista quirúrgico tratar a estas pacientes, no ocurrió lo mismo a nivel axilar donde el 60 % de todas las pacientes permanecían con enfermedad residual esto, favorece el uso de la disección axilar como arma terapéutica tanto

desde el punto de vista pronóstico como de control locorregional de la enfermedad; particularmente en zonas como la nuestra donde no se cuenta con servicios de radioterapia cercanos a nuestro domicilio. Por otra parte, en nuestra casuística se observó una completa independencia de las diferentes variables evaluadas con respecto al estatus ganglionar axilar, este resultado asociado a la pobreza socioeconómica que afecta a estas pacientes nos impide anticipar a quienes no hacerles una disección axilar.

REFERENCIAS

1. UICC. Globocan 2020. Disponible en: www.uicc.org.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año 2021. Disponible en: www.cancervenezuela.org
3. Giuliano A, Ballman C, McCall L, Beistsch P, Brennan M, Kelemen P, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on ten-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926.
4. Donker M, Tienhoven G, Straver M, Meijnen P, van de Velde C, Mansel R, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORCT10981-22023 AMAROS): A randomised, multicenter, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1303-1310.
5. Kuehn T, Baurfeind I, Fehm T, Barbara F, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicenter cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-618.
6. Hernández G, Maccarone B, Arcia F, Acosta V, Moreno L, Paredes R, et al. Cáncer de mama estadio III y IV, reunión de consenso. *Rev Venez Oncol*. 2007;19(3):264-273.
7. Stankowsky-Drengler T, Neuman H. Management of the axilla after neoadjuvant systemic therapy. *Curr Treat. Options in Oncol*. 2020:21-54.
8. Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomised clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575.
9. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (versión 1,1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.

10. Ashok A, Nandkishor S, Rakesh B, Venkata K. Prospective evaluation of response outcomes of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cureus*. 2022;14(2):e21831.
11. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:96-102.
12. Rastogy P, Anderson S, Bear H, Geyer Ch, Kahlenberg M, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel Project protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008;26:778-785.
13. Wazir U, Mokbel K. De-escalation of breast cancer surgery following neoadjuvant systemic therapy. *Eur J Breast Health*. 2022;18(1):6-12.
14. Yip Ch. De-escalating local treatment for women with breast cancer. *Indian J Surgery*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03083-8>
15. Briceño W, Maccarone B, Vera A, Coutinho R, Miranda R. Tratamiento preservador del cáncer mamario. Primera comunicación. *Acta Oncol Venez*. 1988;21(2):94-105.
16. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese R, Deutsch M, Fisher R, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-1241.
17. Boughey J, Suman V, Mittendorf E, Ahrendt G, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461.
18. Fernandez S, Falo C, Pla M, Verdaguer P, Nuñez D, Guma A, et al. Predictive factors for omitting lymphadenectomy in patients with node-positive breast cancer treated with neo-adjuvant systemic therapy. *Breast J*. 2022;00:1-9.
19. Samiei S, Simons J, Engelen S, Beets R, Classe J, Smidt M, et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2021;156(6):e210891.
20. Elamin G, Sapre D, Tehnyyat W, Jaham A, Dakka M. Pathological complete response in the axillary lymph nodes post neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer, is it predictable? *Ann Breast Surg*. 2019;3:20.
21. Boileau J, Poirier B, Basik M, Holloway C, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SNFNAC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):258-264.
22. Anyigba C, Awandare G, Pemka L. Breast cancer in sub-Saharan Africa: The current state and uncertain future. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246:1-11.
23. Maurya A, Brahmachari S. Current Status of Breast Cancer Management in India. *Indian J Surg*. 2021;83(2):316-321.
24. Pinto J, Pinillos L, Villarreal-Garza C, Morante Z, Villarán M, Mejía G, et al. Barriers in Latin America for the management of locally advanced breast cancer. *ecancermedicalscience*. 2019. Disponible en <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.897>.
25. Olasehinde O, Alatis O, Omisore A, Wuraola F, Odujoko O, Romanoff A, et al. Contemporary management of breast cancer in Nigeria: Insights from an institutional database. *Int J Cancer*. 2021;148:2906-2914.
26. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Breast Cancer. –Versión 4.2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
27. Pfob A, Heil J. Breast and axillary surgery after neoadjuvant systemic treatment. A review of clinical routine recommendations and the latest clinical research. *The Breast*. 2022;62:S7-S11.
28. Goel N, Yadegarynia S, Rodgers S, Kelly K, Collier A, Franceschi D, et al. Axillary response rates to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients with advanced nodal disease. *J Surg Oncol*. 2021;124:25-32.
29. Rosenberger L, Ren Y, Thomas S, Greenup R, Fayanju O, Hwang E, et al. Axillary lymph node dissection in node-positive breast cancer: ¿Are ten nodes adequate and when is enough, enough? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020;179:661-670.
30. Spring L, Fel, G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds K, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020;26(12):2838-2848.

Trastornos mentales comunes en estudiantes de una institución de formación inicial docente

Common mental disorders in students of an initial teacher training institution

Edwin Gustavo Estrada Araoz^{1a*}, Jhemy Quispe Aquise^{2b}, Libertad Velásquez Giersch^{3b}, Néstor Antonio Gallegos Ramos^{4a}

RESUMEN

Introducción: Durante los últimos años, los estudios enfocados en la salud mental de los estudiantes se han incrementado, ya que trae consecuencias en su bienestar personal, así como en su desempeño. Sin embargo, existen psicopatologías, como los trastornos mentales comunes, que se manifiestan mediante la ansiedad, depresión y síntomas somáticos que alterarían, precisamente, su salud mental. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia de los trastornos mentales comunes y su asociación con variables sociodemográficas y académicas en estudiantes de una institución de formación inicial docente. **Métodos:** El enfoque fue cuantitativo, el diseño no experimental y el tipo descriptivo-transversal. Se

evaluaron los trastornos mentales comunes a 157 estudiantes, quienes respondieron al Self Reporting Questionnaire - SRQ 20, instrumento con óptimos niveles de validez y confiabilidad. **Resultados:** Se encontró que la prevalencia general de los trastornos mentales comunes alcanzó el 33,5 %. Los principales síntomas reportados fueron sentirse nervioso, tenso o preocupado, dormir mal, cansarse con facilidad, sentirse cansado todo el tiempo y tener dificultades en el instituto. Asimismo, se determinó que la prevalencia de los trastornos mentales comunes se asociaba de manera significativa al género y año de estudio que cursaban los estudiantes. **Conclusión:** La prevalencia general de los trastornos mentales comunes en los estudiantes fue moderada, sin embargo, se presentó con mayor intensidad en las mujeres y quienes cursaban el primer y quinto año de estudio. Por ello, es necesario que se implementen estrategias de evaluación, prevención y promoción de la salud mental entre los futuros docentes para favorecer su desempeño y bienestar personal.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.9>

ORCID: 0000-0003-4159-934X¹
ORCID: 0000-0001-6339-3399²
ORCID: 0000-0001-8608-269X³
ORCID: 0000-0003-1436-9207⁴

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios

^bUniversidad Andina del Cusco

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

Recibido: 19 de diciembre 2022
Aceptado: 5 de enero 2023

Palabras clave: Trastornos mentales comunes, estudiantes, formación inicial docente, clases presenciales.

SUMMARY

Introduction: During the last few years, studies focused on the mental health of students have increased, since its implications on their well-being, as well as on their performance. However, there are psychopathologies, such as common mental disorders, which are manifested through anxiety, depression, and somatic symptoms that would alter, precisely, their mental health. **Objective:** To evaluate the prevalence

*of common mental disorders and their association with sociodemographic and academic variables in students of an initial teacher training institution. **Methods:** The approach was quantitative, with a non-experimental design and the descriptive-transversal type. Common mental disorders were evaluated in 157 students, who responded to the Self Reporting Questionnaire - SRQ 20, an instrument with optimal levels of validity and reliability. **Results:** The overall prevalence of common mental disorders was found to reach 33.5 %. The main symptoms reported were feeling nervous, tense, or worried, sleeping poorly, tiring easily, feeling tired all the time, and having difficulties in school. Likewise, it was determined that the prevalence of common mental disorders was significantly associated with the gender and year of study that the students were enrolled in. **Conclusion:** The general prevalence of common mental disorders in students was moderate, however, it occurred with greater intensity in women and those who were in the first and fifth years of study. Therefore, it is necessary to implement strategies for the evaluation, prevention, and promotion of mental health among future teachers to promote their performance and personal well-being.*

Keywords: *Common mental disorders, students, initial teacher training, face-to-face classes.*

INTRODUCCIÓN

La salud mental es un estado de bienestar en el que cada individuo se da cuenta de su propio potencial, puede hacer frente a las tensiones normales de la vida, se desenvuelve de manera productiva y fructífera y puede contribuir a su comunidad (1). Sin embargo, en el caso de los estudiantes, el ingreso y tránsito por la educación superior resulta un período crítico y estresante y podría provocar el deterioro de su salud mental, ya que en este contexto dejan sus hogares, tienen que adaptarse a un nuevo entorno social, deben afrontar una mayor presión académica y existen mayores oportunidades para consumir sustancias psicoactivas (2).

Según los datos recopilados en 21 países como parte de las encuestas mundiales de salud mental elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la quinta parte de los estudiantes de educación superior en todos los países tuvieron diversos trastornos mentales, especialmente los trastornos del estado de ánimo y los síntomas de ansiedad (3). Estos trastornos son también

considerados como trastornos mentales comunes (TMC).

Los TMC se refieren a una variedad de trastornos físicos, mentales y sociales que describen trastornos como la depresión, la ansiedad y las manifestaciones somáticas (4). Se caracterizan por la presencia de síntomas como insomnio, fatiga, irritabilidad, olvido, dificultad para concentrarse y molestias somáticas que pueden tener efectos a largo plazo (5). Los TMC no tratados pueden conducir a enfermedades físicas comórbidas que se observan comúnmente en los entornos de atención primaria de salud. Además, las personas que lo padecen tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades físicas debido a la disminución de la función inmunológica, el mal comportamiento de salud y el incumplimiento de los regímenes médicos prescritos (6).

Aunque los TMC son comunes en la población general, los estudiantes universitarios son más susceptibles a padecerlos. Existen algunos estudios realizados en estudiantes universitarios para conocer la prevalencia de los TMC y sus factores asociados. Así, en Brasil encontraron que existía una alta prevalencia entre los estudiantes de Ciencias de la Salud, la cual alcanzaba el 66,1 % (7). También en Brasil se realizó un estudio donde participaron estudiantes de Medicina y concluyeron que la prevalencia era del 50,9 % (8). Del mismo modo, en Etiopía también reportaron una alta prevalencia de TMC que llegaba al 63,1 % (1). Por otro lado, la prevalencia de TMC encontrada en estudiantes etíopes de Medicina era menor, ya que era del 35,2 % (9).

En lo que respecta a las variables socio-demográficas asociadas a la prevalencia de los TMC, se determinó que las principales eran el género femenino (2,5,7-10), el nivel de consumo de bebidas alcohólicas (1,8,9), los antecedentes de familiares con enfermedades mentales (5,11,12) y el apoyo emocional (5,8).

Los estudios sobre los TMC en estudiantes peruanos y, específicamente, en estudiantes de instituciones de formación inicial docente son muy escasos a pesar de que, tiene implicaciones en su desempeño, bienestar emocional y calidad de vida. En ese sentido, el presente trabajo de investigación se torna relevante debido a su

novedad y porque a partir de los hallazgos se espera que las autoridades del instituto gestionen la presencia de profesionales para la prevención y detección de los TMC y, por otro lado, se promueva el desarrollo de diversas estrategias psicoeducativas que fomenten el desarrollo de factores protectores que les permitan afrontar las diversas dificultades propias de la educación superior.

Por lo expuesto, el objetivo de la presente investigación fue evaluar la prevalencia de los trastornos mentales comunes y su asociación con variables sociodemográficas y académicas en estudiantes de una institución de formación inicial docente.

MÉTODO

Se realizó una investigación bajo el enfoque cuantitativo, de diseño no experimental y de tipo descriptivo – transversal (13). La población estuvo conformada por todos los estudiantes matriculados en el ciclo 2022-II de un instituto de formación inicial docente (265 estudiantes) y la muestra por 157 estudiantes, cantidad determinada mediante un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 95 %. Participaron más estudiantes mujeres, cuyas edades fluctuaban entre los 16 y 20 años, pertenecían al programa de Educación Inicial, cursaban el primer año de estudios y no trabajaban (Cuadro 1).

Cuadro 1
Características sociodemográficas y académicas de la muestra

VARIABLES	Características sociodemográficas y académicas	n= 157	%
Género	Masculino	65	41,4
	Femenino	92	58,6
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	109	69,4
	Más de 25 años	48	30,6
Programa de estudio	Educación Inicial	65	41,4
	Educación Primaria	30	19,1
	Educación Física	53	33,8
	Educación Primaria Intercultural Bilingüe	9	5,7
Año de estudio	Primero	57	36,3
	Segundo	34	21,7
	Tercero	29	18,5
	Cuarto	24	15,3
Situación laboral	Trabaja	75	47,8
	No trabaja	82	52,2

Para la recolección de datos se estructuró una encuesta, la cual estuvo compuesta por dos secciones. En la primera sección se solicitó a los participantes información sociodemográfica (género, grupo etario, programa de estudio, año de estudio y situación laboral). En la segunda sección se aplicó el *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20) (14), el cual fue adaptado a la realidad peruana (15). Consta de 20 ítems con opciones de respuestas dicotómicas (Sí=1; No=0) y evalúa la ansiedad, depresión y síntomas somáticos. Sus

propiedades psicométricas fueron determinadas mediante el proceso de validez basada en el contenido y confiabilidad. En ese sentido, se determinó mediante la técnica de juicio de expertos que la escala se caracterizaba por tener un adecuado nivel de validez (V de Aiken=0,802). Por otro lado, la confiabilidad se halló mediante una prueba piloto aplicada a 20 estudiantes y a través de dicho procedimiento se determinó que la escala tenía un adecuado nivel de confiabilidad ($\alpha= 0,899$).

La recolección de datos se llevó a cabo en el mes de septiembre del año 2022. Para ello, se gestionaron los respectivos permisos a las autoridades académicas correspondientes. Posteriormente, una vez reunidos de manera presencial con los estudiantes, se les explicó el propósito, se les solicitó su consentimiento informado, se les dio las orientaciones respectivas y desarrollaron los instrumentos. Dicho procedimiento tuvo una duración aproximada de 20 minutos. Por último, se creó una base de datos con las respuestas de los estudiantes.

En análisis de datos fue realizado a nivel descriptivo e inferencial haciendo uso del Software SPSS V.25. El análisis descriptivo se desarrolló mediante una tabla y una figura, mientras que el análisis inferencial se obtuvo a través del estadístico Chi-cuadrado (X^2), puesto que se asociaron las variables sociodemográficas y académicas con la prevalencia de los TMC.

RESULTADOS

De acuerdo con la Figura 1, la prevalencia general de los TMC fue del 33,5%. En ese sentido, se puede afirmar que aproximadamente la tercera parte de los estudiantes padecían de trastornos como depresión, ansiedad y manifestaciones somáticas que, de no ser tratados de manera oportuna, podrían comprometer el desarrollo de sus actividades cotidianas, su desempeño en clases, así como su bienestar psicológico.

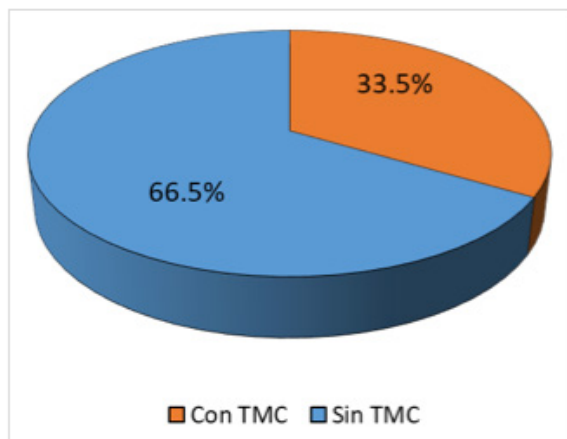


Figura 1. Prevalencia general de los trastornos mentales comunes.

Al realizar el análisis por ítems del *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20), se puede ver que los síntomas que los estudiantes reportaron con mayor frecuencia fueron sentirse nervioso, tenso o preocupado, dormir mal, cansarse con facilidad, sentirse cansado todo el tiempo y tener dificultades en el instituto (Cuadro 2). Como se puede ver, los síntomas descritos apuntan a que las dimensiones en las que más inciden los TMC son en la energía, los síntomas somáticos y la ansiedad. Por el contrario, los síntomas asociados a la depresión no fueron tan recurrentes.

En el Cuadro 3 se puede ver que los TMC se asociaron de manera significativa al género y año de estudio de los estudiantes ($p < 0,05$). En ese sentido, se determinó que las mujeres y quienes cursaban el primer y quinto año de estudio tenían mayores síntomas asociados a los TMC en comparación a los demás grupos de contraste.

DISCUSIÓN

Los trastornos psiquiátricos menores (TMC), son trastornos psíquicos leves que a lo largo de los años pueden causar un gran impacto biopsíquico y social. Entre las principales sintomatologías se encuentran la depresión, insomnio, dolor de cabeza, fatiga, irritabilidad, olvidos, dificultad para concentrarse, tristeza, ansiedad somática y preocupación. Debido a su alta incidencia mundial en estudiantes de educación superior, en la presente investigación se evaluó la prevalencia de los trastornos mentales comunes y su asociación con variables sociodemográficas y académicas en estudiantes de una institución de formación inicial docente.

Un primer hallazgo da cuenta que la prevalencia general de los TMC fue del 33,5%, lo cual indica que casi la tercera parte del total de estudiantes padecían trastornos depresivos no psicóticos, ansiedad y síntomas somatomorfos. En la actualidad la labor docente implica afrontar una serie de desafíos propios de la práctica pedagógica y de las responsabilidades que ella representa en los diferentes ámbitos de su vida personal, lo cual los vuelve más vulnerables a los problemas de salud mental (16). En ese sentido, los estudiantes, de no recibir un tratamiento oportuno, podrían mantener y hasta agudizar

Cuadro 2
 Respuestas a los ítems del *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20)

Ítems	Sí		No	
	n	%	n	%
1. ¿Tienes dolores fuertes de cabeza?	63	40,1	94	59,9
2. ¿Tienes falta de apetito?	36	22,9	121	77,1
3. ¿Duermes mal?	101	64,3	56	35,7
4. ¿Te asustas con facilidad?	19	12,1	138	87,9
5. ¿Sufres de temblor en las manos?	19	12,1	138	87,9
6. ¿Te sientes nervioso, tenso o preocupado?	107	68,2	50	31,8
7. ¿Sufres de mala digestión?	21	13,4	136	86,6
8. ¿Tienes dificultad para pensar con claridad?	75	47,8	82	52,2
9. ¿Te has sentido triste últimamente?	51	32,5	106	67,5
10. ¿Has llorado con mayor frecuencia?	15	9,6	142	90,4
11. ¿Tiene dificultad para realizar tus actividades?	77	49,0	80	51,0
12. ¿Tienes dificultades para tomar decisiones?	61	38,9	96	61,1
13. ¿Tienes dificultades en el instituto?	88	56,1	69	43,9
14. ¿Eres incapaz de realizar un papel útil en la vida?	15	9,6	142	90,4
15. ¿Perdiste el interés por las cosas?	32	20,4	125	79,6
16. ¿Sientes que eres una persona inútil?	42	26,8	115	73,2
17. ¿Tuviste la idea de acabar con tu vida?	15	9,6	142	90,4
18. ¿Te sientes cansado todo el tiempo?	96	61,1	61	38,9
19. ¿Sientes sensaciones incómodas en tu estómago?	23	14,6	134	85,4
20. ¿Te cansas con facilidad?	97	61,8	60	38,2

Cuadro 3

Asociación entre la prevalencia de los trastornos mentales comunes y las variables sociodemográficas y académicas

Variables sociodemográficas y académicas		Trastornos mentales comunes		X ²	p-valor
		Sí n (%)	No n (%)		
Género	Masculino	14 (21,5)	51 (78,5)	12,428	0,0001
	Femenino	39 (42,4)	53 (57,6)		
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	36 (33,0)	73 (67,0)	2,849	0,059
	Más de 25 años	17 (35,4)	31 (64,6)		
Programa de estudio	Educación Inicial	21 (32,3)	44 (67,7)	25,021	0,132
	Educación Primaria	10 (33,3)	20 (66,7)		
	Educación Física	15 (28,3)	38 (71,7)		
	Educación EIB	3 (33,3)	6 (66,7)		
Año de estudio	Primero	20 (35,1)	37 (64,1)	10,892	0,033
	Segundo	11 (32,4)	23 (67,6)		
	Tercero	9 (31,0)	20 (69,0)		
	Cuarto	8 (33,3)	16 (66,7)		
	Quinto	5 (38,5)	8 (61,5)		
Situación laboral	Trabaja	26 (34,7)	49 (65,3)	19,665	0,076
	No trabaja	27 (32,9)	55 (67,1)		

dichos trastornos, situación que conllevaría a que tengan serios problemas asociados a su salud mental durante su ejercicio profesional.

Estos hallazgos están en concordancia con lo reportado en Brasil y Etiopía, donde encontraron que la prevalencia del TMC entre estudiantes

universitarios era del 39,9 % y del 35,2 %, respectivamente (9,17). Sin embargo, resulta significativamente menor a lo reportado en Brasil, donde la prevalencia era superior al 50 % (7,8). Dichas diferencias en los hallazgos se deberían probablemente a los aspectos sociodemográficos y las condiciones contextuales de donde fueron obtenidos los datos.

Indudablemente, la transición por la educación superior está sujeta a una serie de estresores que emergen debido a la presión académica (exámenes, exposiciones, tareas, etc.) y a los problemas familiares y personales (18), no obstante, si los estudiantes no enfrentan pertinentemente las mencionadas situaciones, podrían llegar a padecer una serie de trastornos, como los TMC, los cuales pueden provocar problemas en su salud, bajo rendimiento académico y pésimo bienestar emocional (19).

Otro hallazgo importante indica que los principales síntomas que los estudiantes mostraban estaban relacionados con la energía (cansarse con facilidad, sentirse cansado todo el tiempo y tener dificultades en el instituto), la somatización (dormir mal) y la ansiedad (sentirse nervioso, tenso o preocupado). Asimismo, se debe precisar que los síntomas asociados a la depresión no fueron tan recurrentes. Resultados similares fueron obtenidos en Perú (20) y Chile (21), países donde reportaron que la prevalencia de la depresión era inferior a otros trastornos como la ansiedad, el estrés o la somatización.

Por otro lado, se determinó que la prevalencia de los TMC se asociaba de manera significativa al género de los estudiantes ($p < 0,05$). En ese sentido, se encontró que la prevalencia de las mujeres (42,4 %) era superior a la prevalencia de los varones (21,5 %). Ello se debería a que ellas suelen exteriorizar con mayor frecuencia las manifestaciones emocionales y fisiológicas en contextos estresantes (22). Por otro lado, normalmente, además de sus responsabilidades académicas, asumen tareas adicionales en hogar, como la responsabilidad familiar, el cuidado de sus hijos y otras actividades domésticas (23). Esto coincide con lo reportado por diversos estudios, donde se determinaron que la probabilidad de desarrollar mayores niveles de TMC estaba asociado al género femenino, ya que ellas tienen una baja tolerancia al estrés y una alta carga

de trabajo doméstico en comparación con los varones (2,5,7-10).

Así también, se determinó que la prevalencia de los TMC se asoció de manera significativa al año de estudio que cursaban los estudiantes. Ello implicaba que la prevalencia de los TMC era mayor en los estudiantes que se encontraban en el primer (35,1 %) y quinto año (38,5 %) de su formación profesional. Esto posiblemente se debe a que, en el caso de los estudiantes que cursaban el primer año de estudio, se encontrarían adaptándose a la educación superior, estarían aprendiendo diversos recursos y estrategias autorregulativas de sus emociones para afrontar eficazmente los múltiples estresores académicos (24) y porque cursaron dos años de virtualidad y el retorno a la presencialidad les estaría provocando desajustes emocionales. En cuanto a los estudiantes del último año de estudio, normalmente en esta etapa realizan sus prácticas preprofesionales y elaboran sus trabajos de investigación para obtener su título profesional, aspectos que conllevan un gran desgaste emocional y físico.

El resultado expuesto es coherente con lo reportado en un estudio realizado en Brasil, donde determinaron que los estudiantes que iniciaban y culminaban su formación profesional en Medicina tenían mayores niveles de malestar psicológico (25). Del mismo modo, en Perú encontraron que los estudiantes del primer y quinto año de estudio de la carrera profesional de Educación desarrollaron mayores niveles de agotamiento emocional y somatización debido al estrés académico que caracteriza la educación universitaria (26).

La presente investigación aborda un tópico asociado a la salud mental que es muy relevante, sin embargo, en el contexto local, nacional e internacional ha sido poco estudiado. En ese sentido, los hallazgos se tornan relevantes y novedosos, sin embargo, existen algunas limitaciones, como la homogeneidad de la muestra, así como las características del instrumento de recolección de datos, aspectos que podrían ocasionar que no se puedan realizar generalizaciones y que existan sesgos de deseabilidad social, respectivamente. En virtud de lo expuesto, sería importante que en futuras investigaciones se amplíe el tamaño de la

muestra, incluyendo a estudiantes universitarios, y se utilicen técnicas e instrumentos de recojo de datos alternos que complementen y den mayor objetividad al mencionado proceso.

CONCLUSIÓN

Los TMC se refieren a una variedad de trastornos físicos, mentales y sociales asociados a la depresión, ansiedad y manifestaciones somáticas. En la actualidad son reconocidos como un problema de salud pública debido a sus repercusiones en la salud física y mental de las personas. En ese sentido, en la presente investigación se determinó que la prevalencia general de los TMC en los estudiantes fue del 33,5 %. Los principales síntomas reportados fueron sentirse nervioso, tenso o preocupado, dormir mal, cansarse con facilidad, sentirse cansado todo el tiempo y tener dificultades en el instituto. Asimismo, al asociar la variable de estudio con otras variables sociodemográficas y académicas se determinó que existía una mayor prevalencia en las mujeres y en los estudiantes que cursaban el primer y quinto año de estudio. Por ello, es necesario que se implementen estrategias de evaluación, prevención y promoción de la salud mental entre los futuros docentes para favorecer su desempeño y bienestar personal.

REFERENCIAS

- Haile Y, Alemu S, Habtewold T. Common mental disorder and its association with academic performance among Debre Berhan University students, Ethiopia. *Int J Ment Health Syst.* 2017;11:34.
- Bantjes J, Lochner C, Saal W, Roos J, Taljaard L, Page D, Auerbach R, Mortier P, Bruffaerts R, Kessler R, Stein D. Prevalence and sociodemographic correlates of common mental disorders among first-year university students in post-apartheid South Africa: implications for a public mental health approach to student wellness. *BMC Public Health.* 2019;19(1):922.
- Auerbach P, Alonso J, Axinn W, Cuijpers P, Ebert D, Green J, et al. Mental disorders among college students in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Psychol Med.* 2016;46(14):2955-2970.
- Lemos H, Franco C, Valdelamar J, Villa C, Silva M, Lins L. Trastornos mentales y calidad de vida relacionada con la salud en profesionales de Unidades de Cuidados Intensivos. *Interdisciplinaria.* 2022;39(1):311-323.
- Melkam M, Nenko G, Demilew D. Common mental disorders and associated factors among high school students in Debre Markos Town, Northwest Ethiopia: an institutional-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2022;12(11):e059894.
- Netsereab T, Kifle M, Tesfagiorgis R, Habteab S, Weldeabzgi Y, Tesfamariam O. Validation of the WHO self-reporting questionnaire-20 (SRQ-20) item in primary health care settings in Eritrea. *Int J Ment Health Syst.* 2018;12:61.
- Da Silva D, Cezar D, Santos J, Barbosa M. Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em estudantes de uma universidade pública brasileira. *Cad Bras Ter Ocup.* 2022;30:3305.
- Grether E, Becker M, Medina H, De Oliveira C. Prevalência de Transtornos Mentais Comuns entre Estudantes de Medicina da Universidade Regional de Blumenau (SC). *Ver Bras Educ Med.* 2019;43(S11):20180260.
- Kerebih H, Ajaeb M, Hailesilassie H. Common mental disorders among medical students in Jimma University, SouthWest Ethiopia. *Afr Health Sci.* 2017;17(3):844-851.
- Barbosa M, Camargo J, Rossi L, Caldeira A. Saúde mental de ingressantes no curso médico: uma abordagem segundo o sexo. *Rev Bras Educ Med.* 2018;42(3):214-221.
- Kirdchok P, Kolkijkovin V, Munsukpol W, Chinararak C. Prevalence of common mental health problems and associated factors among university students visiting Supara mental health service: A cross-sectional study. *F1000Research.* 2022;11:1107.
- Nakie G, Segon T, Melkam M, Desalegn G, Zeleke T. Prevalence and associated factors of depression, anxiety and stress among high school students in Northwest Ethiopia, 2021. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):739.
- Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
- Organización Mundial de la Salud. User's guide to the Self-Reporting Questionnaire (SRQ). Geneva: World Health Organization; 1994.
- Véliz J. Validez y confiabilidad del cuestionario autoreporte en personal de una institución militarizada. *An Salud Ment.* 1998;14:85-102.
- Instituto de Análisis Social e Inteligencia Estratégica. Salud Mental en Docentes durante la pandemia: Reflexiones en torno al género. Lima: PUCP; 2021.
- Munir C, Pereira R, Cardoso J, Da Silva D. Transtornos mentais comuns em estudantes

TRASTORNOS MENTALES

- universitários: abordagem epidemiológica sobre vulnerabilidades. *SMAD. Rev Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.* 2020;16(1):1-8.
18. 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 Far Ter.* 2021;40(1):88-93.
 19. Al Rasheed F, Naqvi A, 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.
 20. Sánchez H, Yarlequé L, Alva L, Núñez E, Iparraguirre C, Matalinares M, et al. Indicadores de ansiedad, depresión, somatización y evitación experiencial en estudiantes universitarios del Perú en cuarentena por COVID-19. *Rev Fac Med Hum.* 2021;21(2):346-353.
 21. Trunce S, Villarroel G, Arntz J, Muñoz S, Werner K. Niveles de depresión, ansiedad, estrés y su relación con el rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Investigación Educ Médica.* 2020;9(36):8-16.
 22. Vidal J, Muntaner A, Palou P. Diferencias de estrés y afrontamiento del mismo según el género y cómo afecta al rendimiento académico en estudiantes universitarios. *Contextos Educativos.* 2018;0(22):181-195.
 23. Rodríguez J, Benavides E, Ornelas M, Jurado P. El burnout académico percibido en universitarios: comparaciones por género. *Form Univ.* 2019;12(5):23-30.
 24. Estrada E, Gallegos N. Esgotamiento emocional em estudantes universitários peruanos no contexto da pandemia COVID-19. *Educ Form.* 2022;7: e6759.
 25. Mendes K, De Abreu A. Revisão integrativa: sofrimento psíquico em estudantes universitários e fatores associados. *Ciênc Saúde Colet.* 2019;24(4):1327-1346.
 26. Estrada E, Gallegos N, Mamani H. Burnout académico en estudiantes universitarios peruanos. *Apunt Univ.* 2021;11(2):48-62.

The perspective of Teachers and Parents Regarding Child Sexual Abuse Incidents in Rural Areas, in Indonesia

Perspectiva de docentes y padres sobre incidentes de abuso sexual infantil en áreas rurales, en Indonesia

*Suriah Suriah¹, Nasrah Nasrah²

SUMMARY

Background: Child sexual abuse incidents are a highly prevalent phenomenon. About 120 million children under the age of 20 have experienced forced sexual initiation or other initiation actions. This incident is mostly performed by the closest people such as family and neighbors. The perspective of parents and teachers views attention is needed to sexual abuse incidents of children, its causes, and preventive efforts. **Purpose:** This study aimed to analyze the perspective of teachers and parents regarding the incidence, causes, and efforts to prevent sexual abuse in children. **Method:** The method used was qualitative with a case study approach. **Results:** The perspective of teachers and parents is that the sexual abuse incident towards children in Sidrap Regency is mostly experienced by children aged between 6 to 10 years. Most of the perpetrators are those who are close to them such as stepfather, grandfather, and neighbor. The incident was

revealed after it had been experienced for a long time because the child felt afraid of the perpetrator and felt ashamed because his family and society considered her a disgrace. According to the informant, the causes of child sexual abuse are poor economic factors of the family, social factors such as children with broken home conditions, parents who have died or do not live with their parents, and easy access to pornographic content because children generally have smartphones. Efforts to prevent child sexual abuse according to the informant's point of view are through instilling family, religious and social values at school as well as providing education to children, parents, teachers, and society regarding the importance of self-protection to avoid sexual abuse. Education can be in the forms of counseling activities, Socialization, use of health media, and health literacy. **Conclusion:** Teachers and parents view child sexual abuse incidents in Sidrap Regency as urgent to solve, because it has happened to young children, are perpetrated by people who know them, and only are revealed after the incident happened a long time. According to teachers and parents, child sexual abuse incident is triggered by economic and social factors and easy access to information. Therefore, it is suggested that efforts from the school should be done to involve parents in rebuilding family values, religion, and social interaction to prevent sexual abuse incidents towards children.

Keywords: Sexual abuse, perspective, teachers, parents.

RESUMEN

Antecedentes: Los incidentes de abuso sexual infantil son un fenómeno muy frecuente. Alrededor de 120 millones de niños menores de 20 años han

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.10>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-0017>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4579-066X>²

Department of Health Promotion and Behavioral Science, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author: Suriah Suriah. E-mail: suriah_74@yahoo.com

Recibido: 12 de diciembre 2022

Aceptado: 6 de enero 2023

experimentado iniciación sexual forzada u otras acciones de iniciación sexual. Este incidente lo realizan principalmente las personas más cercanas, como familiares y vecinos. La perspectiva de padres y docentes considera que es necesario prestar atención a los incidentes de abuso sexual infantil, sus causas y esfuerzos preventivos. **Propósito:** Este estudio tuvo como objetivo analizar la perspectiva de maestros y padres sobre la incidencia, causas y esfuerzos para prevenir el abuso sexual en niños. **Método:** El método utilizado fue cualitativo con enfoque de estudio de caso. **Resultados:** La perspectiva de docentes y padres es que el incidente de abuso sexual hacia niños en Sidrap Regency es experimentado mayoritariamente por niños de 6 a 10 años. La mayoría de los perpetradores son personas cercanas a ellos, como el padrastro, abuelo y vecino. El incidente es revelado después de haberlo vivido durante mucho tiempo porque el niño sentía miedo del perpetrador y sentía vergüenza porque su familia y la sociedad la consideraban una desgracia. Según el informante, las causas del abuso sexual a los niños se deben a factores económicos deficientes de la familia, factores sociales como hijos con condiciones de hogar desestructurado, padres que han muerto o no viven con sus padres y el fácil acceso a contenido pornográfico, porque los niños generalmente tienen teléfonos inteligentes. Los esfuerzos para prevenir el abuso sexual según el punto de vista del informante pasan por inculcar valores familiares, religiosos y sociales en la escuela, así como educar a los niños, padres, maestros y la sociedad sobre la importancia de la autoprotección para evitar el abuso sexual. Las formas de educación pueden ser en forma de actividades de asesoramiento, socialización, uso de medios de salud y alfabetización en salud. **Conclusión:** Los incidentes de abuso sexual infantil en Sidrap Regency, vistos por maestros y padres, son urgentes de resolver porque les ha sucedido a niños pequeños, perpetrados por personas cercanas a ellos y solo revelados después de que el incidente sucedía durante mucho tiempo. Según docentes y padres, el incidente de abuso sexual infantil se desencadena por razones económicas, sociales y de fácil acceso a la información. Por lo tanto, se sugiere hacer esfuerzos desde la escuela para involucrar a los padres en la reconstrucción de los valores familiares, la religión y la interacción social para prevenir incidentes de abuso sexual hacia los niños.

Palabra clave: Abuso sexual, perspectiva, docentes, padres

INTRODUCTION

Study on child sexual abuse is very important as an effort to save future generations. The United

Nations Children's Fund (UNICEF) stated that around 120 million children under the age of 20 have experienced forced sexual intercourse or other forced sexual actions (1). The number of child sexual abuse cases in the United States is around 16.3 % for women and 6.7 % for men. While in Japan, the rate of Sexual abuse for girls ranged from 1.3-8.3 % and for boys around 0.5-1.3 % (2,4). In Indonesia, child sexual abuse is also a serious problem. Several studies have examined the prevalence of child sexual abuse in Indonesia it is estimated that it has reached 66 % (3).

World Health Organization (2006) defined Child Sexual Abuse (CSA) as the involvement of children in sexual activity that they do not fully understand and because of this, consent cannot be given (5). As a result, the child's development is not ready for the behavior and the behavior itself breaks the law or breaks social norms. CSA includes sexual intercourse attempt, intercourse, indecent exposure, sexual touching, exhibitionism, using a child for prostitution or pornography, and exposing a child to adult sexual activity or pornography (6). CSA cases in Indonesia increase every year and became a serious problem (7). Data from the Indonesian Child Protection Commission (KPAI) during 2011–2016 indicate that there were 5 327 cases of CSA reported. Statistical data from the Witness and Victim Protection Agency in 2019 showed an increase in cases of Child Sexual Abuse in Indonesia from 2017 to 2019. There were 81 cases in 2017, 206 cases in 2018, and 350 cases in 2019. The results of the study by Wismayanti et al. and Solehati et al. showed that Indonesian children are at risk and became a helpless group (8,9). Children at school tend to experience CSA through peers or adults (3).

The orientation of parents in educating children is only on academic education and not mental education as well as the social condition faced by their children. Some parents only ask questions about academic education such as academic scores and grades in class. Only a few were asked about their social issues such as a hobby, problems with friends, social media status, and even about reproduction. Thus, self-disclosure about matters related to sexuality is very small. Other obstacles retards someone from reporting cases of sexual violence. Children who

become a victim of sexual violence often do not understand that they are the victim. Children find it difficult to trust other people, so they keep sexual violence incidents a secret. In addition, children who are victims tend to be afraid to report this because they think that they will experience worse consequences. For example, ashamed of the environment either within the family or society. Victims feel that the incidents of sexual violence they experienced happened because of their own mistakes which made victims feel that they could embarrass their family name (10).

Child sexual abuse is most often carried out by the closest person such as the biological father, stepfather, sibling, family, neighbor, or peer (11). Cases of sexual violence towards children often go unreported. Such case tends to be kept quiet and even rarely discussed by both perpetrator and victim. The victims feel ashamed because it is seen as a disgrace that has to be hidden tightly or the victims feel afraid of the perpetrator's threat. Meanwhile, the perpetrator feels ashamed and afraid that he will be punished if his action is known.

Sometimes the perpetrators such as teachers and parents, there is still thought that sexual abuse is taboo. It triggers the reluctance of families to report cases of sexual violence experienced by children. Therefore, it makes the cause of this case like an iceberg phenomenon. It seems that it is a small case, even though many cases have happened. Especially if the case is committed by a well-known person, public figure, or the victim's family. Therefore, it needs an effective approach or strategy to prevent children from experiencing abuse by making them aware of potential dangers that can be caused by their closest environment.

Giving education in increasing knowledge of children and their awareness through counseling and socialization. Providing health literacy media in family and school environments is one of the efforts to prevent sexual abuse in children which is considered effective in giving new insights to families to protect children from sexual abuse. Teachers and parents usually have values that they believe in giving insights to their children. The perspective of teachers and parents regarding incidents of sexual abuse determines how children will behave and act toward the risk of sexual abuse incidents. A positive perspective will support the

success of education on how to protect children from the dangers and effects of sexual abuse.

This study intends to analyze the perspective of teachers and parents regarding the sexual abuse incidences towards children in Sidrap Regency. This location is one of the loci with CSA cases that are not comparable between facts and reported cases. In addition, the perspective of teachers and parents are also explored regarding the causes of child sexual abuse and efforts to prevent it.

METHOD

This research used a qualitative method with a case study design. This design is considered appropriate to reveal the perspective of teachers and parents regarding the incidence of sexual abuse because the issue of sexual abuse is sensitive. There are 6 research informants which are 3 parents who witnessed and knew about incidents of child sexual abuse in Sidrap Regency and 3 elementary school teachers in the area where child sexual abuse occurred. The research instruments were interviews, tape recorders, and researchers' human instruments. Data analysis techniques use content analysis as well as the triangulation process through source triangulation.

RESULTS

The portrayal of sexual child abuse in Sidrap regency

Child sexual abuse incidents are illustrated like an iceberg phenomenon. It looks little on the surface, but most of the events are not visible. Child sexual abuse is a criminal action that is not supposed to happen in the modern era nowadays. This incident increases every year, not only for children who live in the city but also for children in the suburban areas including Sidrap Regency.

Many children have experienced sexual abuse in this area. This does not only happen in the capital of the regency but also in remote areas. Most of the perpetrators are those who are close to the victim such as stepfather, grandfather, and neighbor. In general, this incident was

experienced by children for a long time which was only revealed after the victim reported it or parents and teachers became aware of the incident's impact. The impact is that strange behavior appears in children and complaints of pain or swelling in the vagina. Sexual abuse is experienced by children, for example, in the form of touching or being groped until an intimate relationship. The average age of children who experience this incident aged 6 to 10 years. The youngest age of the victim in the 2022 incident is 5 years old as stated by the following informants:

“There was an incident of sexual abuse in Lawawoi Village where the victim was a toddler, carried out by grandparents at a neighbor's house. It's pity that the child is only 5 years old, and this case was discovered after the child was in the 1st grade. The form of abuse experienced was touching the clitoris until an intimate relationship occurred” (ST, 48 years, teacher).

“There have been many incidents in Sidrap Regency, most of the incidents that were revealed were in Watang Pulu, Pitu Riase, and Baranti sub-district. The average age of the child who became a victim aged 6 to 10 years” (TR, 29 years, parents).

“Many recent cases which occurred 3 years ago were not reported because they were afraid of the perpetrator who was his stepfather. This was experienced at home when the opportunity came” (RM, 40 years old, parents).

“I have ever seen a case in Teteaji Village, the child had experienced it for a long time and was only found out after the parents saw swelling in their child's vagina” (ST, 48 years old, Teacher).

“I am a doctor in a public health center, I used to find a pediatric patient around the age of 3-4 years, she complained of pain and swelling in her vagina. It was carried out by a young man in his rental boarding house near where the victim's

mother sells. I asked her family to report, but they refused because they were embarrassed” (RM, 40 years old, parents).

“At our school, more or less than 3 years ago, there was also a student who had experienced this since grade 3, but it was revealed two years later after the student was in grade 5. He said his aunt had invited her to an inn” (IM, 50 years old, teacher)

The causes of child sexual abuse in Sidrap Regency

The causes of sexual abuse towards children are multifactorial. However, most incidents are due to economic and social factors. The economic factor means that children who are the victim of sexual abuse are from families that are in the bad economic sector, so it becomes a triggering factor for children to experience repeated sexual abuse. The children ignore the condition they have experienced because they are given money by the perpetrator without realizing the consequences. While social factor, in this case, the child victim of abuse has a broken home family background, parents have died or they do not live with their parents. Not only economic and social factors, but the accessibility of media information also using a mobile phone. The following are the results of the interview obtained from informants on this matter:

“Based on the cases, students who experience sexual child abuse are generally due to low family economic condition. It is easier to be affected with money or gift promises by the perpetrator” (IM, 50 years old, teacher)

“Usually in my area in Wattang Pulu and maybe it is also the same as other areas in Sidrap, the reason is that there is a chance seen by the perpetrator, for example, the victim lives with the perpetrator because their parents died, or their parents leave to work. It could also be because the parents have divorced, the child was left with its aunt or grandmother” (TR, 29 years old, parents).

“One of the reasons is because children have already used handphones because of COVID-19, children have to study online. I have found a student where there were pornographic videos in their WhatsApp group on their handphone” (SP, 44 years old, teacher)

Preventive efforts against child sexual abuse in Sidrap regency

Efforts that can be made to prevent child sexual abuse incidences are to instill family, religious and social values at school. In addition, efforts are needed to provide education to children, parents, teachers, and society regarding the importance of self-protection to avoid sexual abuse. Educational efforts can be in the form of counseling activities, socialization, the use of health media, and health literacy. The role of teachers and parents as people who interact a lot with children is urgently needed to increase children’s knowledge, self-awareness, and self-skill in preventing sexual abuse. The following are the results of the interview obtained from informants regarding this matter:

“In my opinion, family value is important, what I have done for my child is give an example not to undress in front of my children. I hope the child feels ashamed and do not undress in front of people. I also instill values in the family so that fathers do not touch their children’s private parts and are only allowed to kiss the back of the hand and on the top of the child with permission according to religious teaching” (RM, 40 years old, parents).

“It is better not only to educate children but also to educate students’ parents so that there is supervision at home and school” (IM, 50 years old, teacher)

“There is material about part of the body in sports subject. In this section, information is usually given about which part of the body should not be touched by other people, but we feel that this is not enough, so special counseling should be given regularly” (SP, 44 years old, teacher)

“Increasing children’s awareness that their body should be cared and valued. All body parts that are covered cannot be touched” (SY, 40 years old, parents)

“School should conduct socialization and education regularly or there are literacy media that children can read at school regarding the introduction of the body part, then they should be told that there are parts that can and cannot be touched or body parts that are covered with clothes should not be touched and seen and it is also good not to show a video” (ST, 48 years old, Master).

DISCUSSION

Child sexual abuse can cause harm either for short or long-term harm including psychopathology later in life. The psychological, emotional, physical, and social impacts include depression, post-traumatic stress disorder, anxiety, eating disorder, poor inferiority complex, personal identity disorder and anxiety, common psychological disorders such as somatization, neurosis, chronic pain, changes in sexual behavior, academic problems, and behavioral problems including drug abuse, self-harm, animal cruelty, adult crime, and suicide (12).

Sexual abuse can happen anywhere and conduct by anyone. Based on the results of this study, sexual abuse experienced by victims in the form of touching to intimate relationships happened to children not only in urban areas but also in regional areas which was carried out by perpetrators in their own homes, boarding houses, or lodging. According to data from the Indonesian Pediatricians Association (IDAI), sexual violence towards children in 2014 occurred at home (48.7 %), school (4.6 %), public places (6.1 %), workplace (3.0 %) and other places such as hotel, motel, and others (37.6 %) (13). The highest percentage of sexual abuse incidents and violence occurred at home. Even though the home should be the safest place for children, it becomes a location for sexual abuse and violence.

The results of the study also showed that the perpetrators of sexual abuse are people who are

close to the victim and have domination over the victim such as parents, grandparents, and neighbors. In line with our study, the experience of sexual abuse that occurred in Spain showed that abuse occurred more than once with the same perpetrator. It is more often done by an adult male who is known by the victim (14). This makes cases of sexual abuse of children difficult to find out because there is fear of victims reporting them, especially if they live with the perpetrators who are the main family and have domination over children. In addition, the family of the victim tends not to disclose and report cases of sexual abuse that occur to their children, because they feel ashamed of being considered a disgrace by society.

Childhood is spent mostly with family at home and with friends as well as teachers at school. Therefore, the role of teachers and parents is very important in preventing CSA (6). The perspective of teachers and parents in this study is very positive because they interpreted child sexual abuse incidents as harmful incidents, it can happen anywhere and conduct by anyone. This perspective is expected to be motivation for teachers and parents to increase attention and supervision of their children's social environment at home and school. It is important to be aware of which children's activities and hobbies they like, and whom they associate with, and familiarize children with being open to whatever they experience.

The perspective of teachers and parents regarding the factors that cause sexual abuse toward children was found in this study and it is mostly due to economic, social, and information accessibility factors. The condition of children who come from underprivileged families makes them tend to be repeatedly sexually abused. Similarly, Anderson et al. in their study also demonstrated that poverty and acceptance of sex transactions are risk factors for CSA in ten countries surveyed including Tanzania (15).

From the social aspect, children who grow up in a broken home, and parents who have died or do not live with their parents are also at risk of experiencing sexual abuse. The study conducted in Tanzania concluded that one of the factors which cause children's sexual abuse besides poverty is a bad parenting system. These incidents are rarely reported due to the embarrassment

faced by the child and his family because the act of abuse is carried out by someone who is trusted, has a close relationship with, and has power over the victim (16).

Information accessibility using smartphones has increased during the COVID-19 pandemic. Online learning which has been implemented for a long time made children use smartphones and other electronic devices more often. This makes it easier for children to access information and connect with others through social media. In addition, children can also access videos of adult content that are inappropriate to see.

Based on the results of this study, efforts that can be made to prevent sexual abuse towards children are by instilling family, religious and social values at school and providing education to children, parents, teachers, and society. The study conducted on teachers in Guangdong Province in 2019 showed that overall elementary school teachers have a positive perspective on CSA prevention, but their knowledge and skills in the prevention of CSA are limited (17). The participation of society in working together to provide counseling, socialization, and giving literacy media at elementary schools related to the prevention of CSA support to increase children's knowledge, self-awareness, and self-skills in preventing sexual abuse. In addition, instilling religious values in children is also an effort to prevent sexual abuse which can keep children away from sexual intention, and internalize the spirit of masculinity and femininity from an early age (18).

CONCLUSION AND SUGGESTION

Conclusion

1. According to the perspective of teachers and parents regarding the sexual abuse incidents in Sidrap Regency, children aged 6 to 10 years' experience sexual abuse in the form of being touched in intimate relationships. The perpetrators are mostly the closest people such as family and neighbors. The incident of sexual abuse was revealed after a long time because the child felt afraid and embarrassed to report it.

2. Teachers and parents view that the causes of sexual abuse towards children are more due to economic, social, and accessible information through smartphones.
3. The perspective of teachers and parents regarding efforts that can be made to prevent the incidence of child sexual abuse is by instilling family, religious and social values through educational efforts in the form of counseling activities, socialization, use of health media, and health literacy.

Suggestions

1. Parents should instill family and religious values by giving an example of getting used not to touching private parts of their children's bodies, especially those that are covered with cloth, and encouraging children to dare to refuse and ask for help if someone wants to touch them.
2. Teachers are expected to be active in providing information, conducting education through socialization activities, routine counseling, and providing media and health literacy about the importance of preventing sexual abuse in children.

REFERENCES

1. UNICEF. Annual Results Report Health. Report. 2017.
2. Merrick MT, Ford DC, Ports KA, Guinn AS. Prevalence of Adverse Childhood Experiences from the 2011-2014 Behavioral Risk Factor Surveillance System in 23 States. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(11):1038-1044.
3. Rumble L, Febrianto RF, Larasati MN, Hamilton C, Mathews B, Dunne MP. Childhood Sexual Violence in Indonesia: A Systematic Review. *Trauma Violence Abuse*. 2020;21(2):284-299.
4. Tanaka M, Suzuki YE, Aoyama I, Takaoka K, MacMillan HL. Child sexual abuse in Japan: A systematic review and future directions. *Child Abuse Negl*. 2017; 66:31-40.
5. World Health Organization. Preventing Child Maltreatment: A Guide to taking Action and Generating Evidence. Geneva: World Health Organization. 2006.
6. Xie, Qian Wen, Dong Ping Qiao, Xiao Lei Wang. Parent-Involved Prevention of Child Sexual Abuse: A Qualitative Exploration of Parents' Perceptions and Practices in Beijing. *J Child and Family Studies*. 2016;25:999-1010.
7. Erlinda. Efforts to Increase Child Protection from the Danger of Violence, Abuse, and Exploitation. Yogyakarta. 2016.
8. Solehati T, Pramukti I, Kosasih CE, Hermayanti Y, Mediani HS. Determinants of Sexual Abuse Prevention Knowledge among Children's Schools in West Java Indonesia: A Cross-Sectional Study. *Social Sci*. 2022;11(8):337.
9. Wismayanti, Yanuar Farida, O'Leary P, Tilbury C, Tjoe Y. The problematization of child sexual abuse in policy and law: The Indonesian example. *Child Abuse Neglect*. 2021;118:105-157.
10. Handayani M. Prevention of sexual violence cases towards children through interpersonal communication between parents and children. *J Scientific Vision*. 2017;12(1):67-80.
11. Australian Bureau of Statistics. Australian Demographic Statistics. 2017.
12. Spröber N, Schneider T, Rassenhofer M, Seitz A, Liebhardt H, König L, et al. Child sexual abuse in religiously affiliated and secular institutions: A retrospective descriptive analysis of data provided by victims in a government-sponsored reappraisal program in Germany. *BMC Public Health*. 2014;14:282.
13. IDAI. 2014. Teaching Sexual Violence to Children. <https://www.idai.or.id/artikel/seputar-kesehatan-anak/mengajar-kewaspadaan-kekerasan-sexual-pada-anak>
14. Ferragut M, Ortiz-Tallo M, Blanca MJ. Victims and Perpetrators of Child Sexual Abuse: Abusive Contact and Penetration Experiences. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9593.
15. Andersson N, Parades-Solis S, Milne D, Ormer K, Marokoane N, Laetsang D, Cockcroft A. Prevalence and risk factors for forced or coerced sex among school-going youth: national cross-sectional studies in 10 southern African countries in 2003 and 2007. *Br Med J*. 201;2(2):1-9.
16. Ezekiel MJ, Moshia IH, Kisanga F, Mpembeni R, Anaeli A, Kamazima SR, et al. Factors associated with child sexual abuse in Tanzania: a qualitative study. *Tanzania J Health Res*. 2017;19(2).
17. Wu Y, Chen J, Guo S. Knowledge, Attitudes, and Practice of Child Sexual Abuse Prevention among Primary School Teachers: A Study in a City of Guangdong Province of China. *J Child Sexual Abuse* 2021;30 (8):994-1005.
18. Wulandari MD, Hanurawan F, Chusniyah T, Sudjiono. Children's Knowledge and Skills Related to Self-Protection from Sexual Abuse in Central Java Indonesia. *J Child Sexual Abuse*. 2020;29(5):499-512.

Subtipos moleculares de cáncer de mama basados en estudios de inmunofenotipo

Molecular subtypes of breast cancer based on immunophenotype studies

Enrique López-Loyo¹, Diana López-Jelenkovic²

RESUMEN

El cáncer de mama representa la primera causa de muerte oncológica en la mujer venezolana. El objetivo del presente trabajo fue establecer la clasificación molecular de cáncer de mama basados en los inmunofenotipos que incluyó 2 769 carcinomas de mama recibidos entre enero de 2005 y diciembre de 2019 en el Laboratorio de Patología del Urológico San Román de Caracas, Venezuela. Todas fueron pacientes femeninas con la mayor frecuencia de los tumores entre los 38 y 77 años. Se encontró expresión o marcaje positivo para los RE de 80,3 % y RP de 71,9 %, respectivamente. La sobreexpresión del oncogén HER2 se determinó con resultado positivo y score 3+ en el 26,3 % de los tumores; los negativos con score de 0 ó 1+ representaron el 64,3 %, para un total de 1 781 tumores y finalmente se diagnosticaron

259 casos con expresión dudosa y score de 2+, para el 9,4 % del total de los casos. Se evaluaron los subtipos moleculares en dos clasificaciones, una clásica basada en RE, RP y HER2 y otra con criterios de St. Gallen 2015 a partir de Ki67 mayor de 20 % que modificó la frecuencia de los Luminales. El subtipo Luminal A pasó de 55,9 % en la clásica a 22,6 % y el Luminal B de 20,2 % a 53,5 %, confirmándolo como el Luminal de peor pronóstico, donde a mayor expresión de Ki67 peor comportamiento clínico. Los HER2 positivos y los Tipo basales, de comportamiento agresivo, no variaron en ambas clasificaciones, con porcentajes de 13,7 y 10,1 respectivamente. El subtipo molecular no mostró relación estadísticamente significativa con los grupos etarios, ni en la clasificación clásica ($p = 0,092$), ni en la basada en el punto de corte de Ki67 mayor o igual de 20 % de expresión ($p=0656$); demostrando la misma conclusión al evaluar la sobreexpresión de HER2 y la edad de las pacientes ($p = 0,773$), por lo cual se deben considerar factores de valor pronóstico estables e independientes que puedan ayudar a la aplicación de protocolos terapéuticos efectivos. Los subtipos moleculares son claves para identificar los parámetros que requiere la medicina personalizada como la estrategia actual más exitosa para combatir el cáncer de mama en todo el mundo.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.11>

ORCID: 0000-0002-3455-5894¹

ORCID: 0000-0002-5562-5388²

¹Médico Especialista en Anatomía Patológica. Doctor en Ciencias Médicas. Servicio de Patología del Urológico San Román, Caracas, Venezuela. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XXXI.

²Médico Especialista en Oftalmología, Asistente de Investigación del Servicio de Patología del Urológico San Román. Caracas, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Dr. Enrique López-Loyo
E-mail: lopezloyoe@gmail.com

Recibido: 17 de febrero 2023

Aceptado: 27 de febrero 2023

Palabras clave: *Cáncer de mama, Subtipos moleculares, Inmunohistoquímica.*

SUMMARY

Breast cancer represents the leading cause of oncological death in Venezuelan women. This study aimed to establish the molecular classification of

breast cancer based on immunophenotypes that included 2 769 breast carcinomas received between January 2005 and December 2019 at the San Roman Urological Pathology Laboratory in Caracas, Venezuela. Cases consisted of female patients 38-77 years of age, with a higher frequency of tumors. Positive expression of markers was found for ERs of 80.3 % and RPs of 71.9 %, respectively. The HER2 oncogene amplification and overexpression, with a positive result and score of 3+, were present in 26.3 % of the tumors; the negative ones with a score of 0 or 1+ represented 64.3 %, for a total of 1 781 tumors. A total of 259 cases with doubtful expression and a score of 2+ were detected, representing 9.4 %. Molecular subtypes were evaluated in two classifications, a classic one based on ER, RP, and HER2 and another with St. Gallen 2015 criteria from Ki67 greater than 20 % that modified the frequency of the Luminals. The percentages of patients with luminal A subtype were 55.9 % to 22.6 % in the classic, and Luminal B from 20.2 % to 53.5 %, confirming it as the Luminal with the worst prognosis, with the higher expression of Ki67, the worse clinical behavior. The positive HER2 and the basal types, with aggressive behavior, did not vary in both classifications, with percentages of 13.7 and 10.1, respectively. There was no significant relationship between the age groups, neither in the classic classification ($p = 0.092$) nor in that based on the Ki67 cut-off point greater than or equal to 20 % expression ($p = 0.656$), demonstrating the same conclusion when evaluating HER2 overexpression and the age of the patients ($p = 0.773$), for which factors of stable and independent prognostic value should be considered to help the application of effective therapeutic protocols. Molecular subtypes are key to identifying the parameters that require personalized medicine as the current most successful strategy to combat breast cancer worldwide.

Keywords: *Breast cancer, molecular subtypes, immunohistochemistry.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa un problema sensible de salud pública en todo el mundo y es de gran impacto en la planificación de los programas epidemiológicos internacionales. Representa la primera causa de muerte oncológica en la mujer venezolana, con 2 499 muertes constatadas en el último registro anual de mortalidad disponible correspondiente al año 2016 publicado en mayo de 2022, siendo la mayoría de los casos diagnosticados en fase avanzada (1).

Según datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos hubo un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de cáncer de mama con metástasis ganglionar al momento del diagnóstico entre 1976 y 2009, para las mujeres entre 25 y 39 años, lo que genera una notable preocupación en la adecuación de estrategias diagnósticas y terapéuticas que sean efectivas en la lucha por el logro de una mayor supervivencia (2).

La evaluación histopatológica convencional del cáncer resultó ser insuficiente para identificar el comportamiento biológico de estas neoplasias. Lesiones de patrón morfológico idéntico muestran evolución diferente en agresividad, recidivas y aparición de metástasis. Se planteó que el cáncer de mama no es una entidad única, sino que representa un grupo heterogéneo de lesiones que reproducen la misma variabilidad biológica que los pacientes portadores de la neoplasia, por lo tanto, se considera una enfermedad diversa genética y morfológicamente heterogénea que se expresa en varios subtipos morfológicos, es decir, representa un amplio espectro de enfermedades. Los subtipos de cáncer de mama se asocian a características morfológicas específicas y diferentes resultados clínicos en la terapéutica. El carcinoma ductal infiltrante es el subtipo morfológico más común, que representa el 80 % y más de los carcinomas invasivos de la mama, seguido por la variante lobulillar infiltrante con el 10 % de los casos aproximadamente. El carcinoma ductal además muestra formas especiales, tales como las variantes mucinoso, cribiforme, papilar infiltrante, tubular, medular, metaplásico y de tipo inflamatorio (3,4) (Figura 1).

Al considerar los marcadores morfológicos pronósticos en la evaluación del cáncer de mama con importancia en la selección del tratamiento, se identifican los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP). Se conoce que los estrógenos influyen en el crecimiento, la diferenciación y la función de los tejidos reproductivos, como el ovario, la glándula mamaria, el útero, la vagina, los testículos, el epidídimo y la próstata. La mayoría de los efectos de los estrógenos están mediados por la vía genómica, que implica la unión de los estrógenos a un receptor intracelular. Los receptores de estrógeno α ($ER\alpha$) y β ($ER\beta$) son glicoproteínas miembros de la superfamilia de

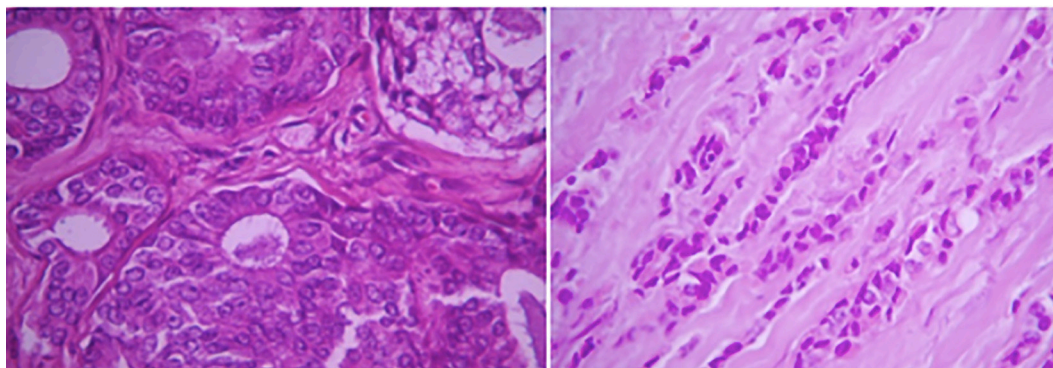


Figura 1. Las microfotografías muestran patrones, a la izquierda de carcinoma ductal Infiltrante y a la derecha de carcinoma lobulillar infiltrante. HE.40X

receptores nucleares de factores de transcripción. Los RE participan en la regulación de la proliferación y diferenciación del epitelio de la glándula mamaria. La unión RE con estrógeno actúan en los mecanismos de división celular, de manera que en la presencia de niveles estrogénicos circulantes bajos se produce en una disminución de la actividad en la proliferación celular (5-7).

En pacientes sin tratamiento adyuvante, los estudios demostraron que la positividad para RE mejora hasta en un 10 % el intervalo libre de enfermedad y la tasa general de supervivencia, por lo cual se le ha establecido como un factor de pronóstico favorable. Estos cánceres de mama con positividad para RE se pueden tratar con medicamentos de terapia hormonal que reducen los niveles de estrógeno circulante o bloquean los receptores de estrógeno (8).

La respuesta al tratamiento de bloqueo estrogénico alcanza el 60 % en pacientes con tumores RE positivos, en pacientes sin definición de su estado de receptores es del 25 % y en grupos estudiados conocidos como RE negativos es menor de 10 %. Se demostró una reducción media de 25 % en recurrencia y mortalidad en las pacientes con RE positivos que reciben tratamiento hormonal. Por su parte, los RP dependen de los RE y presentan implicaciones pronósticas similares a estos para el carcinoma de mama, por lo que se determinan conjuntamente porque son elementos que amplifican el valor predictivo del método. Se ha establecido en pacientes con cáncer avanzado que, evaluando

ambos receptores la respuesta a la terapia endocrina es favorable y alcanza el 77 % si ambos son positivos y sólo del 27 % si sólo son positivos los RE. Además, el fenotipo RE negativo/RP positivo, aunque poco frecuente, hasta un 3 % en numerosas series, presenta una tasa de respuesta significativamente superior, que llega al 46 %; pero cuando se determina que ambos son negativos, solo alcanza un 11 %. El estudio inmunohistoquímico ha demostrado su efectividad en la determinación del estado de los receptores hormonales con una mejoría progresiva en las técnicas y la disponibilidad de anticuerpos de alta calidad (9-13).

El proto-oncogén HER2, C-erbB-2 o HER2/ no, de acuerdo con sus diferentes denominaciones, es miembro de la familia de receptores tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) que está constituido por cuatro miembros a saber EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2, *neu* en roedores), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). Estos receptores estructuralmente están relacionados son glicoproteínas transmembrana de cadena única que consisten en un ectodominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana, una sección corta de yuxtamembrana, un dominio de tirosina quinasa y una cola C-terminal que contiene tirosina. La unión del ligando soluble al ectodominio del receptor promueve la formación de homodímeros y heterodímeros entre los receptores. La dimerización del receptor es esencial para la activación del dominio tirosina

quinasa intracelular y la fosforilación de la cola C-terminal. Luego, los residuos de fosfotirosina activan, ya sea directamente o a través de proteínas adaptadoras, los componentes aguas abajo de las vías de señalización, incluidas Ras/MAPK, PLC γ 1/PKC, PI(3)quinasa/Akt y la vía STAT. Así, la conjugación más efectiva en la estimulación del crecimiento celular tumoral es la que forman la combinación dimérica HER2+HER3, que proporciona una potente capacidad de activar a sus efectores intracelulares (14,15).

El HER2 se localiza en el brazo corto del cromosoma 17(Cr17q) y codifica para una glicoproteína de transmembrana con actividad de tirosina-quinasa intrínseca. La amplificación del oncogén HER2 se ha establecido en un rango amplio entre el 10 y el 34 % de los cánceres de la glándula mamaria, siendo entre 20 y 30 % la cifra más coincidente en la mayoría de los estudios en grandes series de tumores. La amplificación de la oncoproteína HER2 o gen HER2/neu fue realizada por primera vez con fines de investigación de tumores en el año 1987, por Slamon y col., en un subgrupo de un total de 103 casos de carcinoma de mama estudiados, demostrando que su positividad estaba asociada con un menor intervalo libre de enfermedad y una menor supervivencia. Este mismo grupo de estudio dan mayor fortaleza a la convicción clínica que la sobreexpresión del HER2 tiene un valor pronóstico intrínseco (16-19).

Una señalización inapropiada puede ocurrir como resultado de la sobreexpresión del receptor o la desregulación de la activación del receptor, lo que puede conducir al aumento de la proliferación incontrolada de la célula tumoral, a la disminución de la apoptosis o muerte celular programada, a un mejoramiento de los fenómenos de motilidad de la célula tumoral que garantizan su diseminación metastásica y a la activación del proceso de angiogénesis que provee los nutrientes para la inmortalización de la célula neoplásica (20-22).

La clasificación del cáncer de mama con bases moleculares se sustenta en la aplicación de múltiples procedimientos para determinar la expresión genética del tumor, en el cual destaca la utilización del método de microarray (microarreglos) de ADN complementario (ADNc) o matriz de ADN. En los estudios de *microarrays* se combinan las técnicas de

hibridación de ácidos nucleicos y detección por fluorescencia. De esta manera, sólo en los puntos del portaobjeto donde haya ocurrido hibridación habrá fluorescencia y la intensidad de la fluorescencia detectada será proporcional al nivel de expresión del gen en estudio. La técnica se fundamenta en la reacción en cadena de polimerasa (PCR) con el objeto de amplificar y purificar por hibridación moléculas de ADNc o sondas de ADN, obtenidas a partir de ARN que ha sido extraído del tejido tumoral, aplicadas sobre un panel de secuencias del genoma humano transcritas en un soporte de base sólida, fijadas en láminas de vidrio o con membranas proteicas de nitrocelulosa (23-25).

De esto se obtiene el ARN extraído de las muestras de estudio, indicativo de expresión génica, convertido en ADNc fluorescente por una transcriptasa inversa en presencia de fluoróforos, siendo esa señal de genes detectados por un rayo láser sensible, al emitir una longitud de onda cuya impresión es la que define el gen tumoral expresado. Luego, un programa informático integra los resultados en una imagen coloreada en función de los niveles de expresión de los distintos genes. Estos hallazgos condujeron a una nueva taxonomía de base molecular para el cáncer de la mama. La nueva taxonomía se estableció con la caracterización de un listado de genes agrupados de acuerdo con su frecuencia de aparición en grupos de tumores. De esta forma surgieron grupos de tumores con principios homogéneos de su expresión génica al compartir secuencias similares y comportamiento clínico similar en su evolución y su respuesta al tratamiento. A pesar de ello la respuesta terapéutica mostró variables significativas, lo cual ha motivado a que se promueva una investigación cada vez más aproximada a la obtención de dianas terapéuticas específicas (19,26).

Los perfiles de expresión de genes definen asociaciones predictivas valiosas que tienen que ver con las metástasis en los ganglios linfáticos y la recurrencia de la enfermedad para los pacientes individuales. Por lo tanto, datos de expresión de genes tienen el potencial de ayudar de forma precisa e individualizada al pronóstico de la neoplasia. Es importante destacar que estos datos se evalúan en términos de predicciones numéricas precisas, con rangos de probabilidades como resultado. Así la decisión

terapéutica se sustenta sobre una base científica que evalúa estadísticamente el riesgo específico para cada paciente. Esta taxonomía molecular se basó en la identificación de una lista de genes y la posterior agrupación jerárquica de éstos. Este procedimiento identifica subgrupos de tumores más homogéneos que presentan similar comportamiento clínico y sensibilidad a agentes terapéuticos. Sin embargo, hay variabilidad de respuesta terapéutica entre los tumores de un mismo grupo, por lo cual se ha planteado que diferentes tipos de cánceres mamarios están regulados por diferentes genes, lo cual ha dirigido la investigación hacia diversos oncogenes en busca de dianas terapéuticas específicas (27,28).

Haciendo un balance sobre los aportes de la aplicación de *microarray* de ADNc en cáncer de mama, hay que destacar su contribución para identificar la complejidad de sus tipos histológicos convencionales y que su variabilidad genética es el producto de una progenie celular de stirpe única. En sus primeros estudios Perou y col., basados en series de tumores sometidos a análisis de microarreglos, establecieron cuatro subtipos genéticos principales, a saber, de luminal, símil del basal, símil del normal y HER2 positivo (23,25).

Las propuestas que siguieron como las de Van't Veer y col., fueron dirigidas a que estos perfiles o firmas genéticas para grupos de tumores heterogéneos constituyeran puntos de corte para la selección de los tratamientos por quimioterapia (26). Posteriormente, Sorlie y col. (19) modificaron la clasificación original. Así, de acuerdo con la relación entre el patrón genético de los tumores y el pronóstico y riesgo potencial de metástasis se estableció una división general del cáncer de mama en dos grandes grupos, descritos como los positivos para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), consideradas neoplasias de bajo grado y los que no expresan estos receptores hormonales, pero que muestran sobreexpresión y/o amplificación del proto-oncogén HER2, se calificaron como neoplasias de alto grado (27-29).

Tumores RE positivos

Los tumores RE positivos comprende los tumores luminales, que reproducen el patrón

de inmunofenotipo del componente epitelial de la glándula mamaria normal y expresan citoqueratinas de bajo peso molecular, entre ellas las citoqueratinas 7 y 8, además genes de activación identificados como LIV1 y CCND1. Este grupo comúnmente es de bajo grado histológico y comprende tres subtipos. Los subtipos son Luminal A, más frecuente (67 %) seguidos de Luminal B con baja expresión de RE y sobreexpresión de marcadores de proliferación; y el Luminal C con HER2 positivo, que se asocia a las citoqueratinas 9 y 10 (30).

Cheang y col. (22), desarrollaron un ensayo de inmunohistoquímica clínicamente práctico para distinguir los tumores luminales B de los luminales A e investigaron su capacidad para separar los tumores de acuerdo con la supervivencia libre de recurrencia del cáncer de mama y específica de la enfermedad. Esto con el fin de aproximar los hallazgos a los logrados en patología molecular, como una manera de simplificar los estudios en los laboratorios de Anatomía Patológica convencionales; esto fue un valioso aporte al análisis de los tumores luminales. Se utilizó un panel de cuatro marcadores que incluían RE, RP, HER2 y Ki67 como factor de proliferación celular para determinar la actividad del ciclo celular. Fue considerado el punto de corte del 14 % o menos para catalogar su baja expresión para los Luminales A y con una expresión alta mayor de 14 % para los Luminales B. El estudio incluyó 357 tumores de mama y se discriminaron los grupos Luminal A y Luminal B, así como el tipo HER2+ con negatividad para los receptores hormonales (Cuadro 1).

Cuadro 1

Clasificación de los tumores con receptor de estrógeno positivo *

Subtipo	RE	RP	HER2	Ki67
Luminal A	+	y/o +	-	Bajo (-14%)
Luminal B	+	y/o +	-	Alto (+14%)
Luminal HER2 +	-	-	+	Alto

*Cheang, et al. (22).

Los tumores luminales A y B muestran mejor pronóstico, sin embargo, el Luminal B muestra

peor evolución en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad; la expresión de estrógenos en general tiene muy poca respuesta a la quimioterapia en comparación con los considerados basales o triples negativos. Se ha tipificado el subtipo Luminal C, sin embargo, tiene un perfil similar al Luminal B y muestra un patrón genómico de tendencia inestable, por lo cual se ha descartado por ahora su individualización (31,32).

Tumores RE negativos

En cuanto a los tumores del grupo RE negativos, se subdividen en el subtipo basal/mioepitelial y el subtipo que sobre expresa HER2 o HER2+. Son un grupo de tumores con mal pronóstico y menos estrategias de prevención y tratamiento del cáncer en comparación con los tumores con RE positivos. El primer subtipo de este grupo se describió de acuerdo con su expresión en células mioepiteliales de citoqueratinas (CK) de alto peso molecular, a saber, de CK5 y CK7; este grupo también muestra positividad a la tirosina quinasa del epitelio mamario (C-Kit o CD117), a la laminina, caveolina, calponina 1, insulina y factor de crecimiento del hepatocito. En cuanto a su definición de expresión génica inicial, al momento de categorizar a este grupo se estableció como triple negativo por su patrón RE/RP/HER2neu negativos, identificándolos además por ser un grupo con alteraciones intrínsecas en los genes de reparación del ADN. En ellos el promotor BRCA1 se encuentra metilado, lo cual le supone una inactivación transcripcional. De tal manera que, la mayoría de las mujeres que nacen con la mutación del BRACA1 y desarrollan el tumor, presentan un patrón triple negativo o subtipo basal. Se considera que la frecuencia de los tumores triple negativos varía entre el 2 y el 18 %, y se definen como el subtipo que muestra un curso clínico más agresivo y que tiene una baja supervivencia global, tomando en cuenta que las terapias hormonales y biológicas con Trastuzumab® son de baja eficacia en este grupo de tumores (33).

El otro subtipo de tumores RE negativos está constituido por aquellos que solo muestran sobreexpresión del proto-oncogén HER2 y representan entre el 10 % y el 15 % de la frecuencia general. La sobreexpresión de este gen que

estimula la reproducción de las células tumorales tiene implicaciones pronósticas indiscutibles al conferir un comportamiento clínico agresivo y una respuesta pobre a las terapias convencionales. La aparición y consolidación de tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales ha convertido en una buena noticia considerar a un tumor con positividad para HER2 (20,34).

El índice de proliferación Ki67 ha sido utilizado en correlación con los grados histológicos y el estado de receptores hormonales para evaluar tanto el comportamiento tumoral como la efectividad del tratamiento. Es considerado como un elemento con valor dual pronóstico y predictivo. Dentro de la clasificación molecular, la determinación del porcentaje de Ki67 es un punto que define a los tumores luminales B en cuanto al pronóstico, considerando el punto de corte de porcentaje de positividad nuclear del 13,25 % (≈ 14 %) para determinar la expresión baja o alta del marcador. La unificación de los criterios definitorios de la clasificación molecular del cáncer de mama, a partir de la aplicación de paneles de inmunohistoquímica, con valor en la práctica clínica, ha sido la preocupación de los profesionales que trabajan en la evaluación de los factores pronósticos de la neoplasia en los últimos años. Estos procedimientos con bajo costo relativo individualizan el estado de cada paciente y orientan una terapia específica (35).

La modificación de la clasificación molecular, tomando en cuenta la expresión genética, el comportamiento clínico y su utilidad en la correlación del inmunofenotipo fue presentada por Schnitt (36) (Cuadro 2).

Importancia de la Inmunohistoquímica

La técnica de inmunohistoquímica acercó la proteómica molecular a las respuestas del comportamiento biológico, el cual se centró inicialmente en el valor de la determinación de la presencia de receptores hormonales de estrógeno y progesterona. En el Consenso Internacional de St. Gallen en 2013, donde participaron 48 expertos en cáncer de mama procedentes de 21 países, se validó la aplicación de inmunofenotipos como confiables para reproducir las características genotípicas de los tumores, considerando los paneles básicos de valor pronóstico, siempre

SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA

Cuadro 2

Clasificación molecular del cáncer de mama basada en inmunofenotipo
Modificada por Schnitt, 2009*

Subtipo	Receptores hormonales	HER2	Ki67 ≤ 14% ≥	Otros
Luminal A	RE y/o RP +	-	Bajo	
Luminal B	RE y/o RP +	±	Alto (Bajo)-Alto	
HER2 +	RE/RP -	+	(Bajo)-Alto	
Basal	RE/RP -	-	(Bajo)-Alto	CK 5/6 - EGFR

*Schnitt (36). Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy.

y cuando se cumplan principios elementales de calidad en los laboratorios. Aplicar estas conclusiones del consenso, produjo una mayor aproximación de la clasificación molecular en la práctica clínica, abriendo la posibilidad de considerar los casos individuales, favoreciendo la decisión terapéutica basada en sus observaciones, lo cual genera sorprendentes resultados favorables en la supervivencia de las pacientes (35).

El presente estudio tiene como objetivo establecer la frecuencia de los subtipos moleculares de cáncer de mama a partir de la identificación de los patrones de inmunofenotipo evaluados en una numerosa serie de carcinomas infiltrantes de mujeres venezolanas, siguiendo los criterios de evaluación vigentes de acuerdo con los protocolos establecidos por el consenso de la Asociación Americana de Oncología y el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP).

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de las muestras y diseño de la investigación

Se seleccionaron los casos entre los evaluados y diagnosticados como carcinomas de patrón infiltrante que forman parte de los tumores malignos epiteliales de la glándula mamaria de acuerdo a la clasificación general de tumores de la Organización Mundial de la Salud (37), recibidos para realización de factores pronósticos inmunohistoquímicos en el Laboratorio de Patología del Urológico San Román en la ciudad de Caracas, Venezuela, en el período

comprendido entre el día 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2019. Forma parte de una línea de investigación, con un primer corte en mayo de 2014 analizando 2 320 casos a los cuales se sumaron 449 nuevos casos, para un total de 2 769 tumores evaluados en esta serie. El diseño del estudio es de tipo retrospectivo y de carácter descriptivo. Se calcularon las frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas. Los resultados fueron dispuestos en tablas de una y de dos entradas. Las relaciones entre variables fueron realizadas con la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron tabulados y analizados con STATA 17 (38).

Las muestras de tumor fueron obtenidas a través de varios procedimientos que incluyeron biopsias percutáneas por aguja gruesa, biopsias excisionales o incisionales y resecciones parciales o totales; la mayoría, en forma de bloques de tejido incluidos en parafina. Se procedió a la escogencia de aquel más representativo en caso de referir varios bloques de parafina, previa evaluación del estudio histológico de las secciones teñidas con hematoxilina-eosina. Las muestras en fresco fueron debidamente fijadas con formalina buffer al 10 %, con un tiempo máximo de fijación no mayor de 48 horas. Todos los estudios fueron evaluados por el mismo observador, médico especialista en Anatomía Patológica.

Procesamiento inmunohistoquímico

Seleccionados los bloques para el estudio inmunohistoquímico se realizaron cortes de

dos micras de espesor, en láminas previamente tratadas con Poli-L-Lisina (Sigma®), los cuales fueron secados en la estufa a 56 °C por 30 minutos y seguidamente desparafinados en tres baños de xileno por un tiempo de 5 minutos cada uno y luego por tres baños de alcoholes decrecientes (90 %, 80 %, 70 %) hasta hidratar en agua. Posteriormente se hizo recuperación antigénica con Dako Target Retrieval Solution Low, pH 6.0 (Dakocytomation cat K8005®) en una Decloaking Chamber TX Nx Gen (Biocare cat. DC2012®) con un protocolo de 110 °C, por treinta minutos. Al finalizar la recuperación se procedió a la inhibición de la peroxidasa endógena por diez minutos con peróxido de hidrógeno al 2 %.

Los anticuerpos usados para detectar los antígenos fueron Ki67 clon SP6 (Biocare cat. CRM 325 A®) dilución 1:150, Receptores de Estrógeno clon (ER 1D5) (Biocare cat. ACA 054®) dilución 1:150, Receptores de Progesterona clon 1 A6 (Biocare cat. CM055A®) dilución 1:100 y C-erB-2 (Her2) onco-proteína (Dako cytomation cat: A0485®) dilución 1:300, que fueron incubados por 1 hora a temperatura ambiente. El sistema de detección usado fue de streptavidina –HRP, Starr Trekk Universal HRP system (Biocare cat STUHRP700®), se hizo el revelado con diaminobencidina (DAB) y contrastado con Hematoxilina de Meyer.

Crterios de diagnóstico

La interpretación de los receptores hormonales de estrógeno (RE) y progesterona (RP) se realizó de acuerdo a las directrices de Allred y col., quienes ampliaron en 1998 la definición de positividad nuclear a un número producto de la sumatoria de cuantificación de núcleos positivos con rango de 0 a 5, más la cuantificación de intensidad de la expresión del cromógeno, cada una con un rango de 0 a 3 (baja, moderada y alta), por lo cual la sumatoria para los casos positivos tiene un intervalo de 2 a 8, expresada en números absolutos. Esta guía permite considerar cualquier rango posible de positividad, por lo cual facilita al patólogo el establecimiento de parámetros referenciales precisos para el trabajo rutinario (39).

La evaluación de los RE y RP por inmunohistoquímica fue reforzada por la

aparición desde 2010 de la Guía de la Sociedad de Oncología Clínica Americana en conjunto con el Colegio Americano de Patólogos (ASCO/CAP), donde se establecen los parámetros básicos en los componentes pre-analíticos, analíticos y post-analíticos para la evaluación óptima de estos anticuerpos. Esta guía complementa las recomendaciones anteriores y ratifica la importancia de reportar adecuadamente cualquier grado de positividad, considerando las implicaciones pronósticas y terapéuticas de este correcto análisis (40).

Una adecuada determinación del factor de proliferación Ki67 ha sido validado en numerosos ensayos, basados primordialmente en el punto de corte de los cánceres de mama luminales tipo B, convencionalmente de 14 %, considerados de alta expresión y en menos del 14 % para su expresión baja; además se considera un punto de inflexión del 40 % para los tumores con progresión de alta probabilidad a comportamiento agresivo, recidivas y baja supervivencia. Tales aspectos fueron considerados en la interpretación para este estudio. Entre estos ensayos destaca la determinación del índice pronóstico KiGE que combina el porcentaje de Ki67 con el grado histológico y el estado de los RE/RP (41-43).

El tipo Luminal B se ha considerado además en las conclusiones de St. Gallen en 2015, con la posibilidad de establecer un punto de corte a partir del 20 % de positividad en expresión, lo que ha hecho cambiar en algunas poblaciones la mayor expresión de Luminal B sobre Luminal A (44).

La interpretación inmunohistoquímica para el oncogén HER2 se hizo siguiendo las recomendaciones del grupo ASCO/CAP, con sus principios generales de los años precedentes a partir del año 2007 y las publicadas en 2013, las cuales consideran también los aspectos pre-analíticos, analíticos y post-analíticos, tomando en cuenta la calidad y manejo de la muestra, la certificación de las prácticas en el laboratorio de patología y la mejor escogencia adecuada de los reactivos (45).

Una nueva actualización enfocada de 2018 aborda escenarios clínicos poco comunes y mejora la claridad, particularmente para resultados de pruebas de HER2 poco frecuentes que tienen un significado biológico o clínico incierto. Se revisa la definición del HER2 de

dos cruces (2+) o dudosa a los criterios originales aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Se establece el estudio directo de Hibridación *in situ* (ISH). Por otra parte, ya no es obligatorio repetir la prueba de HER2 en una muestra quirúrgica si la biopsia central analizada inicialmente es negativa. Ya no es imperante solicitar una nueva prueba de HER2 en la muestra de escisión en función de algunos criterios, tales como el grado 3 del tumor. Se recomienda un criterio de interpretación más riguroso de los patrones menos comunes que se pueden observar en aproximadamente el 5 % de todos los casos cuando se evalúa el estado de HER2 en el cáncer de mama mediante una prueba de ISH de sonda doble. Estos casos, descritos como grupos ISH 2 a 4, ahora deben evaluarse mediante un enfoque de diagnóstico que incluya una revisión concomitante de la prueba inmunohistoquímica (IHC), que ayudará al patólogo a tomar una determinación final de la muestra del tumor como HER2 positivo o negativo. El panel de expertos también recomienda preferentemente el uso de ensayos ISH de sonda doble en lugar de ensayos ISH de sonda única, pero reconoce que varios ensayos ISH de sonda única cuentan

con la aprobación normativa en muchas partes del mundo (46).

Una vez obtenidas las láminas para su valoración, estas fueron analizadas con un microscopio de luz marca ZEISS®, complementado con un sistema anexo de microfotografía con cámara digital CANON® y software de captura de imágenes. Los datos fueron recolectados a partir de las aplicaciones del programa Excel®, los cuales sirvieron para su procesamiento estadístico.

RESULTADOS

Datos generales

En el estudio se evaluaron 2 769 casos de carcinomas infiltrantes de mama. Todos los casos de pacientes del sexo femenino, en la distribución por edad, las edades oscilaron entre 25 y 97 años, estableciendo la mayor frecuencia en los grupos etarios ubicados entre 38 y 77 años, para el 86,5 % de los casos. La edad promedio fue de 55 años con una desviación estándar de 13 años (Figura 2).

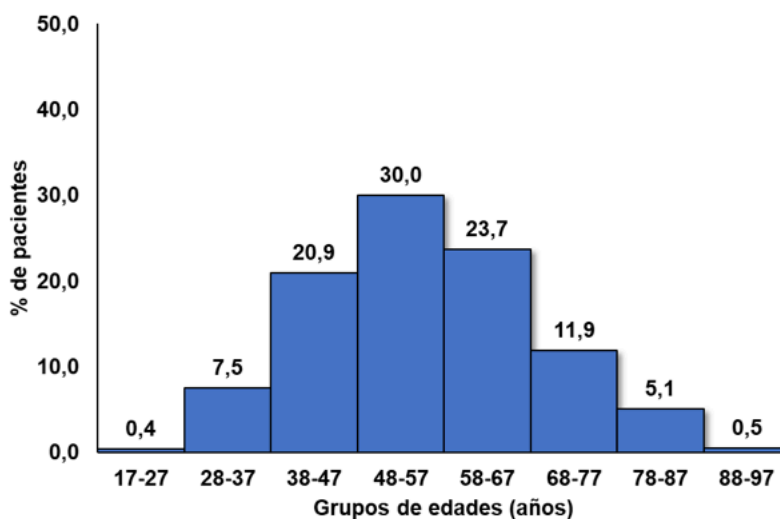


Figura 2. Distribución por grupos etarios.

La mayoría se localizaron en el lado derecho con un total de 1 502 tumores para el 54,2 %,

1 267 del lado izquierdo que representan el 45,9 % de los casos.

Diagnóstico histológico

Con el estudio histológico convencional evaluando las coloraciones de hematoxilina-eosina, se estableció que 2 391 tumores (86,4 %) fueron diagnosticados como carcinomas ductales infiltrantes tipo no especial, anteriormente conocidos como no especificados, seguidos de 201 tumores (7,3 %) de tipo Carcinomas ductales de tipo especial, a saber, mucinoso, papilar infiltrante, medular, neuroendocrino, metaplásico y tubulares. Los restantes 177 para el 6,3 % de la frecuencia se correspondieron con carcinomas lobulillares infiltrantes (Cuadro 3).

Cuadro 3

Distribución de pacientes según tipo morfológico de carcinoma de mama

Diagnósticos	n	%
Carcinoma ductal infiltrante de tipo no especial	2 391	86,3
Carcinoma infiltrante tipo especial	201	7,3
Carcinoma lobulillar infiltrante	177	6,4
Total	2 769	100,0

Dentro de los especiales se sumaron los carcinomas ductales con mayoritaria infiltración pagetoide, que fueron catalogados como Enfermedad de Paget. El Carcinoma papilar infiltrante fue la variante especial más frecuente con el 35,8 % de estos tumores (Cuadro 4).

Cuadro 4

Distribución de carcinoma ductal de mama de tipo especial

Diagnósticos	n	%
Carcinoma papilar infiltrante	72	35,8
Carcinoma mucinoso	41	20,4
Carcinoma metaplásico	22	10,9
Carcinoma neuroendocrino	21	10,4
Carcinoma medular	18	9,0
Carcinoma tubular	15	7,5
Carcinoma papilar intraquístico	3	1,5
Enfermedad de Paget	3	1,5
Carcinoma inflamatorio	3	1,5
Carcinoma de células claras	3	1,5
Total	201	100,0

Inmunohistoquímica

a) Evaluación de los receptores de estrógeno y progesterona

En la evaluación de los tumores considerando el panel de 4 anticuerpos, de 2 769 casos en los

que se investigaron los RE y RP, se encontró una frecuencia de expresión o marcaje positivo en 80,2 % y 72,9 %, respectivamente, para cada receptor hormonal. En el 2,5 % de los casos se encontró un patrón RP positivo con RE negativo (Figura 3, Figura 4).

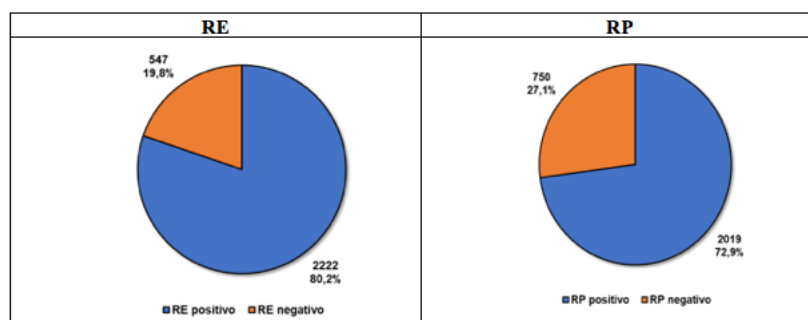


Figura 3. Expresión de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP).

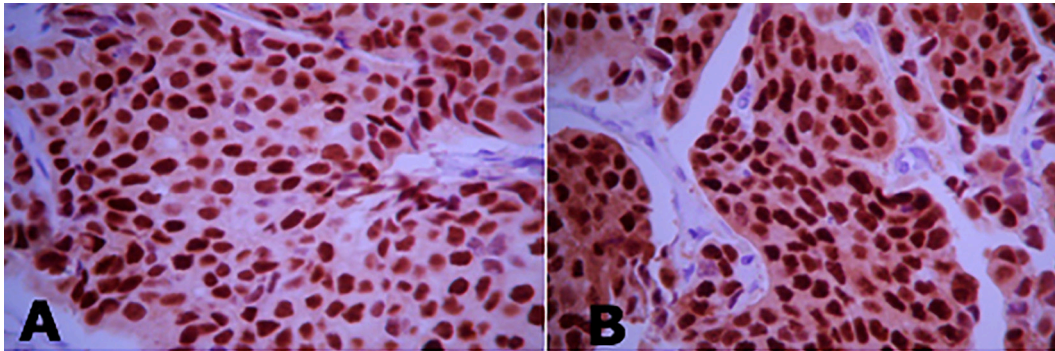


Figura 4. Estudios inmunohistoquímicos que muestran la positividad de (A) Receptor de estrógeno y (B) progesterona, ambos con puntuación máxima de 8 del Índice de Allred. IHQ. 40X.

b) Evaluación del oncogén HER2

La sobreexpresión del oncogén HER2 fue evaluada en todos los tumores examinados, con resultado positivo de score 3+, 729 neoplasias para el 26,3 % de la frecuencia; los negativos con score de 0 ó 1+ representaron el 64,3 % para un total de 1 781 tumores y finalmente se diagnosticaron 189 casos con expresión dudosa y score de 2+, para el 9,4 % de la frecuencia. (Figura 5, Figura 6).

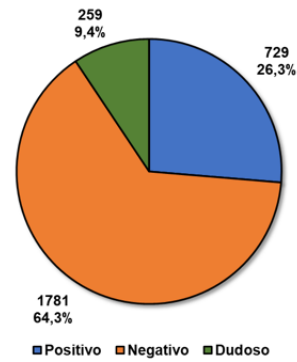


Figura 5. Sobreexpresión del Oncogén Her2.

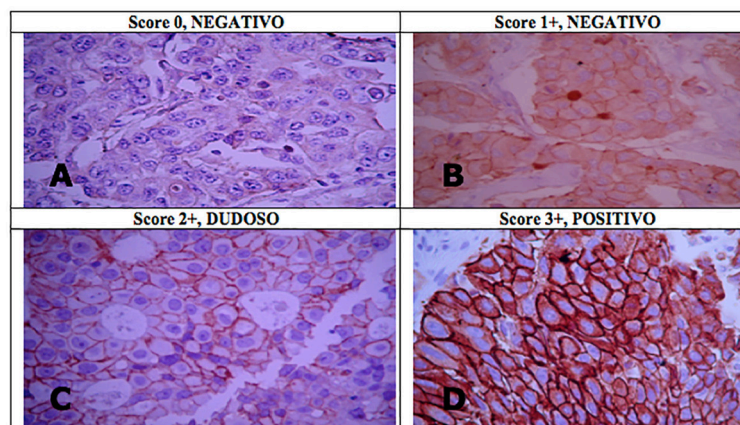


Figura 6. Patrones de interpretación de la onco-proteína HER2 de acuerdo con el algoritmo original ASCO/CAP 2013. (A) Sin evidencias de marcaje, Score 0; (B) Tinción tenue e incompleta de las membranas de las células tumorales, Score 1+; (C) tinción moderada e incompleta de la membrana, Score dudoso 2+ y (D) Tinción completa e intensa con patrón en “malla de gallinero”, Score 3+. IHQ. 40X.

c) Evaluación inmunohistoquímica simultánea con 4 los anticuerpos: RE, RP, Ki67 y HER2

Para la determinación de los subtipos moleculares o clasificación molecular, se combinaron los datos de la evaluación simultánea al total de 2 769 casos del panel de 4 anticuerpos que incluyeron RE, RP, Ki67 y HER2. De esta forma se estableció el inmunofenotipo.

Los resultados se tabularon con la aplicación de dos sistemas de clasificación, uno basado en los parámetros originales que toma en cuenta los resultados de la expresión de la oncoproteína HER2 y los receptores hormonales, y por otra parte una segunda clasificación que incluye las consideraciones de la reunión de Saint Gallen en el año 2015 a partir de un punto de corte para el Factor de Proliferación Ki67 mayor o igual de 20 % (Figura 7).

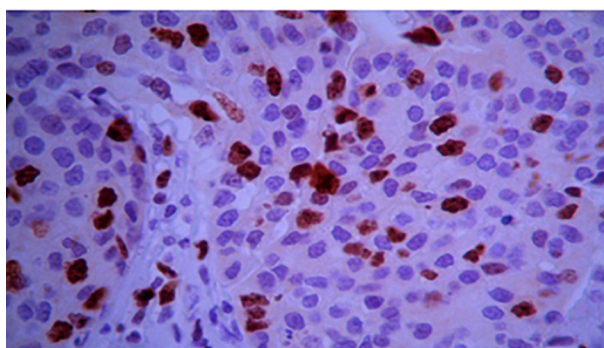


Figura 7. Expresión nuclear del Factor de proliferación celular Ki67. IHQ. 40X.

Se determinó en la primera clasificación que el tipo Luminal A presentó el 55,9 % de la frecuencia, correspondiendo al Luminal B el 20,2 %, los catalogados como HER2 positivos representaron el 13,7 % y el tipo basal representó el 10,1 % de la frecuencia total. Considerando la segunda clasificación, el grupo de tumores de patrón HER2 Positivos y Tipo Basal no modificaron su frecuencia, sin embargo, se produjo casi una inversión de los Luminales, mostrando ahora 53,5 % el B y 22,6 % el subtipo Luminal A (Cuadro 5).

Al estudiar la distribución de los subtipos moleculares en relación a los grupos etarios de las pacientes evaluadas por carcinoma de mama, se identifica que la frecuencia de tales subtipos en grupos de edades se distribuye proporcionalmente, en la Clasificación 1 clásica ($p = 0,092$) y en la Clasificación 2 propuesta en 2015 ($p=0,656$) (Cuadros 6 y 7).

Cuadro 5

Subtipos Moleculares por Inmunofenotipo con el panel RE, RP, HER2 y Ki67

Inmunofenotipo	Clasificación 1		Clasificación 2	
	n	%	n	%
Luminal A	1 548	55,9	627	22,6
Luminal B	560	20,2	1 481	53,5
HER2 positivo	380	13,7	380	13,7
Tipo basal	281	10,1	281	10,1

Dada la importancia de la sobreexpresión o positividad del oncogén HER2 en el pronóstico y tratamiento, evaluamos su relación entre este y la edad de las pacientes, excluyendo los casos diagnosticados como dudosos, determinando que no existe asociación estadísticamente significativa entre estas variables ($p = 0,773$) (Cuadro 8).

SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA

Cuadro 6

Distribución del número de pacientes por clasificación 1 y edades

Edades	Clasificación 1				Total
	Luminal A	Luminal B	HER2 (+)	Basal	
< 40 años	168	61	38	32	299
41-50 años	349	132	94	61	636
51-60 años	428	193	114	84	819
> 61 años	603	174	134	104	1015
Total	1 548	560	380	281	2 769

Cuadro 7

Distribución del número de pacientes por clasificación 2 y edades

Edades	Clasificación 2				Total
	Luminal A	Luminal B	HER2 (+)	Basal	
< 40 años	73	156	38	32	299
41-50 años	137	344	94	61	636
51-60 años	167	454	114	84	819
> 61 años	250	527	134	104	1 015
Total	627	1 481	380	281	2 7696

Cuadro 8

Distribución de pacientes por edades y sobreexpresión del HER2

Edades (años)	Her-2-neu		Total
	Positivo	Negativo	
< 40	82	189	271
41-50	170	410	580
51-60	220	516	736
> 60	257	666	923
Total	729	1 781	2 510

p = 0,773

DISCUSIÓN

Las consideraciones para la determinación diagnóstica del cáncer de mama parten de la conjugación de aspectos clínicos, morfológicos y de la aplicación de técnicas proteómicas de inmunohistoquímica de patología molecular, estudios que están al alcance de grandes grupos de población. Se requieren factores pronósticos más precisos que ayuden a la aplicación de las

decisiones terapéuticas, conociendo que es una patología de comportamiento clínico diverso, lo cual justifica la realización de estudios de amplificación que evidencien la variabilidad biológica inherente a cada paciente (43).

Todos los casos considerados en el estudio se corresponden con tumores en mujeres, pero es fundamental recordar que esta patología se presenta con una frecuencia aproximada al 1 % en el sexo masculino. Tal como lo muestran las diferentes series de estudio internacionales la mayoría de los tumores se localizaron en la mama derecha y la variante histológica predominante fue la ductal infiltrante o tipo no especial, seguido muy de lejos de la forma lobulillar. La variante especial más frecuente la constituyó el patrón papilar infiltrante, seguido del mucinoso y el metaplásico. Aunque se identifica una tendencia en el grupo estudiado de mostrar el inicio de estas neoplasias a edades tempranas a diferencia en los llamados países del primer mundo, también demostramos la coincidencia con estudios internacionales de que estas variantes de cáncer, en cuanto a su distribución por grupos de edad, presentan una mayor frecuencia en pacientes postmenopáusicas.

El análisis inmunohistoquímico de los tumores se realizó sin mayores problemas técnicos, no observándose diferencias entre los casos procesados en nuestro laboratorio y los referidos de múltiples centros del país, lo que demuestra un buen cumplimiento de los parámetros pre-analíticos que garantizan la calidad de la muestra de acuerdo con la normativa del protocolo ASCO/CAP. El otro aspecto por considerar es que todos los casos fueron evaluados por un solo especialista de la patología como observador, lo cual elimina el sesgo inherente a las variaciones inter observadores.

La positividad para los RE y RP se identificó con porcentajes aproximados a la frecuencia reportada en la literatura, demostrando que los parámetros de valoración son reproducibles. La evidencia indica que la sobreexpresión de la oncoproteína HER2 se observa en un rango entre el 20 % y el 30 % de los cánceres de mama primarios (47-50).

La frecuencia de positividad para HER2 fue de 26,3 % para esta serie de estudio numéricamente importante, no solamente confirma la tendencia internacional, sino que se comprueba que la sobreexpresión de HER2 es un parámetro independiente que se presenta proporcionalmente en todos los grupos etarios porque no existe asociación estadísticamente significativa entre estas variables ($p = 0,773$), lo cual le confirma como un marcador pronóstico tumoral estable que puede ayudar a la aplicación de protocolos terapéuticos efectivos. Esta frecuencia determina que alrededor de 1 de cada 4 pacientes venezolanas con carcinoma de mama puede presentar sobreexpresión de HER2 y por lo tanto es candidata para recibir una terapia que ha demostrado su efectividad basada en la supervivencia libre de enfermedad.

En este estudio se identificaron los subtipos moleculares por inmunofenotipo aplicando el panel de los 4 anticuerpos, RE, RP, HER2 y Ki67. En una primera clasificación basada en los parámetros tradicionales de HER2 y receptores hormonales la frecuencia de inmunofenotipos fue en orden decreciente Luminal A (55,9 %), Luminal B (20,2 %), HER2 positivo (13,7 %) y tipo basal o triple negativo (10,1 %). Esto reproduce casi exactamente las conclusiones de la primera publicación de clasificación molecular

de cáncer de mama de Schnitt en 2009 con frecuencias de 55 % para Luminal A, 20 % para el inmunofenotipo Luminal B, 15 % para HER2 positivo y 10 % para el tipo basal (36,51).

En la segunda clasificación basada en St. Gallen 2015, el inmunofenotipo Luminal B pasa al primer lugar con el 53,5 % de frecuencia, seguido del Luminal A con el 22,6 % de los casos, lo cual tiene implicaciones en el pronóstico y tratamiento de los tumores con este rango, porque dependen del punto de corte mayor del 20 % del Ki67, los cuales tienen comportamiento más agresivo y se evidencia su valor predictivo en la evolución poco favorable de estos tumores.

En Venezuela se han realizado otros estudios para investigación de la expresión del HER2. Así, Reigosa y col., 2021 (52,53) determinaron la distribución de los subtipos moleculares en mujeres venezolanas del centro del país con un estudio retrospectivo en 4388 pacientes con carcinoma infiltrante de mama y estudio inmunohistoquímico de receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki-67. También evaluaron los cuatro factores pronósticos con las dos clasificaciones e identificaron las variaciones de los inmunofenotipos Luminal A y B, que intercambian frecuencias entre ambas clasificaciones. Aunque la frecuencia para el inmunofenotipo de tipo basal o triple negativo en el estudio citado alcanza el 24,9 % 25,2 %, respectivamente en ambas clasificaciones, habría que considerar en este aspecto la posibilidad de la variación inter observador de los casos estudiados. En forma general los aspectos coincidentes con el presente estudio, demuestra que la aplicación del protocolo ASCO/CAP para la evaluación de factores pronósticos inmunohistoquímicos en cáncer de mama, son absolutamente reproducibles.

Al analizar el comportamiento de los grupos etarios en la definición del inmunofenotipo, se concluye que tales subtipos moleculares no dependen de la edad de quienes presentan el tumor, no encontrando relación estadísticamente significativa ni en la clasificación 1 clásica ($p=0,092$), ni en la clasificación 2 basada en el punto de corte de Ki67 mayor o igual de 20 % de expresión ($p=0656$). Esto también confirma que el subtipo molecular es un parámetro aplicable a todas las edades con pertinencia al tratamiento.

A pesar del progreso significativo en la terapia del cáncer de mama, es globalmente el cáncer más comúnmente diagnosticado y conduce a la muerte de más de 650 000 mujeres al año. El receptor de andrógenos (AR) está emergiendo como un nuevo potencial objetivo terapéutico en esta neoplasia. Si bien el papel de AR está bien establecido en el cáncer de próstata, su función en el cáncer de mama sigue siendo incompleta. Los datos emergentes muestran que el papel de AR en cáncer de mama depende de varios factores que incluyen, entre otros el subtipo de enfermedad, así como el microambiente tumoral y los niveles de estrógenos y andrógenos circulantes. Mientras el bloqueo del AR en cáncer prostático se está volviendo cada vez más efectivo, estos avances aún no han tenido un impacto significativo en el cuidado de pacientes con cáncer de mama, sin embargo, se está claro que al aumentar la comprensión del papel de AR en esta neoplasia, también aumentará la probabilidad de éxito de las terapias dirigidas a AR (54).

Un estudio prospectivo de neoadyuvancia en cáncer de mama denominado Symphony, comparó el estudio molecular de firma por subtípificación de 80 genes con evaluación clínica por inmunohistoquímica y/o hibridación *in situ* fluorescente para predecir la respuesta patológica completa y los resultados a 5 años en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. Se utilizó quimioterapia estándar neoadyuvante combinada con trastuzumab o trastuzumab más pertuzumab, que se administró a pacientes con tumores positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) (n = 295). La Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) fue el criterio de valoración principal, con otros criterios de valoración secundarios de supervivencia libre de metástasis a distancia y supervivencia global a los 5 años.

Entre los tumores positivos para HER2 clínicamente definidos (cHER2), el ensayo de 80 genes identificó el 29,5 % (87 de 295) como tipo luminal (cHER2/gLuminal), 14,9 % (44 de 295) como tipo basal (cHER2/gBasal) y 55,6 % (164 de 295) como tipo HER2 (cHER2/clasificado genómicamente como HER2 [gHER2]). Las pacientes con tumores cHER2/gHER2 tenían una tasa de PCR más alta (61,6 %) en comparación con los tumores no gHER2

(26,7 %). Los tumores gHER2 produjeron una tasa de respuesta patológica completa más alta (75 %) en comparación con los tratados con una sola terapia dirigida a HER2 (54 %). Para los tumores cHER2/gBasal, la tasa de PCR del 42,9 % observada con la orientación dual no fue diferente de eso con trastuzumab solo (46,4 %).

En este ensayo de 80 genes se identificó una diversidad genómica significativa en pacientes con enfermedad cHER2. Los pacientes con tumores cHER2/gHER2, que se beneficiaron más de la terapia dual dirigida contra HER2, representaron aproximadamente la mitad de la cohorte cHER2. Genómicamente, los tumores luminales tenían tasas bajas de PCR, pero buenas tasas de supervivencia a los 5 años. Los tumores basales no se beneficiaron de la terapia dual y mostraron una evolución significativamente peor a los 5 años, por lo cual estos pacientes merecen una consideración especial en ensayos futuros (55).

Una conclusión clara de este estudio es que la inmunotipificación debe realizarse en cualquier muestra de mama referida, independientemente del procedimiento de obtención de la misma y de la localización del tumor, es decir dentro de la glándula, ganglionar axilar o metastásico a distancia y esa muestra debe ser sometida a los procedimientos que los laboratorios de patología utilizan para una recuperación antigénica efectiva que garantice la amplificación de la presencia del receptor, con el objetivo de acercar los recursos técnicos para ayudar a que las pacientes finalmente se beneficien de un diagnóstico correcto y de tratamientos efectivos que incluyan la terapia biológica.

En investigaciones posteriores es necesario complementar los hallazgos morfológicos que nos ofrece la inmunohistoquímica, con los datos asociados a las terapias que reciben los grupos de pacientes analizados, así como la proyección de supervivencia relacionada con los diferentes esquemas aplicados, a fin de lograr una verdadera valoración clínico patológica integral, asimismo se debería aplicar el estudio de los receptores de andrógenos dentro del panel ya conocido de inmunohistoquímica, tomando en cuenta lo prometedor del efecto terapéutico positivo del bloqueo de estas proteínas de la membrana celular tumoral, cuando se expresan.

La conformación de equipos de trabajo multidisciplinarios en el área de la mastología oncológica, que incluyan a las asociaciones de pacientes, será exitosa en la medida que se logre la aplicación de buenas prácticas clínicas y paraclínicas que lleven a estas neoplasias a considerarse patologías con tendencia a ser crónicas y no necesariamente llevar a la muerte de los pacientes.

La determinación de los subtipos moleculares son claves para identificar los parámetros que requiere la medicina personalizada como la estrategia actual más exitosa para fundamentar la terapia del cáncer de mama en todo el mundo.

Financiamiento

Este estudio no contó con financiamiento por parte de personas distintas a sus autores o entidades públicas o privadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses que comprometa la veracidad o independencia de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Anuario de Mortalidad 2016. Dirección de Información y Estadísticas en Salud. Dirección General de Epidemiología (DGE). Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1bLSLxbJr9YnCVo5gudgr6IaHVIjPWCx6/view>
2. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA*. 2013;309:8800-5.
3. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*. 2006;295:2492-2502.
4. Parl FF, Possey YF. Discrepancies of the biochemical and immunohistochemical estrogen receptor assays in breast cancer. *Hum Pathol*. 1988;19:960-966.
5. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Cancer*. 1989;64:196-202.
6. Pertschuk LP, Feldman JG, Eisenberg KB, Carter AC, Thelmo WL, Cruz W, et al. Immunocytochemical detection of progesterone receptor in breast cancer with monoclonal antibody. Relation to biochemical assay, disease-free survival and clinical endocrine response. *Cancer*. 1988;62:342-349.
7. Helin HJ, Helle MJ, Kallionemi OP, Isola JJ. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in human breast carcinoma. Correlation with histopathology and DNA flow cytometry. *Cancer*. 1989;63:1761-1767.
8. Parl FF, Possey YF. Discrepancies of the biochemical and immunohistochemical estrogen receptor assays in breast cancer. *Hum Pathol*. 1988;19:960-966.
9. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geier A, Alfundary E, Chetrit A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. *Cancer*. 1989;64:196-202.
10. Pascal R, Santeusano G, Sarrell D. Immunohistologic detection of estrogen receptors in paraffin-embedded breast cancers: Correlation with cytosol measurements. *Hum Pathol*. 1986;17:370-375.
11. Hiort O, Kwan PWL, DeLellis RA. Immunohistochemistry of estrogen receptor protein in paraffin sections. *Am J Clin Pathol*. 1988;90:559-563.
12. Masood S. Use of monoclonal antibody for assessment of estrogen receptor content in fine-needle aspiration biopsy specimen from patients with breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:26-30.
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75 000 women. *Lancet*. 1992;339:1-15, 71-85.
14. King CR, Kraus MH, Aaronson SC. Amplification of a novel v-erbB related gene in a human mammary carcinoma. *Science*. 1985;229:974-976.
15. Ross JS, Fletcher JA. Her-2/neu (C-erbB-2) gene and protein in breast cancer. *Am J Clin Pathol*. 1999;112(Suppl):S53-S67.
16. Berger MS, Locher GW, Saurer S, Gullick WJ, Waterfield MD, Groner B, et al. Correlation of C-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res*. 1988;48:1248-1243.
17. Slamon DJ, Godolphin W, Jones L, Holt J, Wong S, Keith D, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989;244:707-712.
18. Slamon DJ, Press MF, Godolphin W, Ramos L, Haran P, Shek L, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast cancer. *Cancer Cells*. 1989;7:371-384.
19. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:8418-8423.

20. Huang E1, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF, et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet*. 2003;361(9369):1590-1596.
21. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med*. 2006;354:2463-2472.
22. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-750.
23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
24. Poblete MT. Marcadores de utilidad en cáncer mamario. *Cuad Cir*. 2001;15:74-79.
25. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:10869-10874.
26. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, Yudong DH, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;415:530-536.
27. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete MT, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad Cir*. 2011;25:67-74.
28. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C, et al. Definition of Clinically Distinct Molecular Subtypes in Estrogen Receptor-Positive Breast Carcinomas Through Genomic Grade. *J Clin Oncol*. 2007;25:1239-1246.
29. Soutiriu C, Pusztai L. Gene expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
30. McCafferty M, Healy N, Kerin M. Breast cancer subtypes and molecular biomarkers. *Diag Hist*. 2009;15:485-489.
31. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck AK, Fjällskog AK, et al. The combination of Ki67, histological grade and estrogen receptor status identifies a low-risk group among 1 854 chemo-naïve women with N0/N1 primary breast cancer. *Springerplus*. 2013;2(1):111.
32. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular Classification and Molecular Forecasting of Breast Cancer: Ready for Clinical Application? *J Clin Oncol: Official J Amer Soc Clin Oncol*. 2005;7350-7360.
33. Putti TC, Abd El-Rehim DM, Rakha EA, Paish CE, Lee AHS, Pinder SE, et al. Estrogen receptor-negative breast carcinomas: A review of morphology and immunophenotypical analysis *Mod Pathol*. 2005;18(1):26-35.
34. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1938-1948.
35. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackfish C, Marschner N, Volker Möbus V, et al. 13th St. Gallen international breast cancer conference 2013: Primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus-opinion of a german team of experts (Zurich 2013). *Breast Care*. 2013;8:221-229.
36. Schnitt S. Classification and prognosis of invasive breast cancer: From morphology to molecular taxonomy, *Breast Long Course*. USCAP 2009;261.
37. Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. *Breast Cancer Res* 6, 133 (2004). <https://doi.org/10.1186/bcr788>
38. Blair C, Taylor R. Bioestadística. 5^ª edición. México: Pearson Educación de México, SA de CV; 2015.
39. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*. 1998;11:155-168.
40. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7):e48-72.
41. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. *Cir Ciruj*. 2008;76:87-93.
42. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, de Snoo FA, et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):37-47.
43. Strand C, Bak M, Borgquist S, Chebil G, Falck A-K, Fjällskog ML, et al. The Prognostic Index, KiGE, Combining Proliferation, Histological Grade and Estrogen Receptor Status Challenges Gene Profiling – A Study in 1,854 Chemo-Naïve Women with N0/N1 Primary Breast Cancer. *Cancer Res*. 2012;72 (24 Suppl):2-10-28.
44. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: Impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159:257-263.
45. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal

- Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:118-145.
46. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update. *J Clinical Oncol.* 2013;31:3997-4013.
 47. Wolff AC, Hammond EH, Allison KH, Brittany E, Harvey BE, McShane LM, and Dowsett M. HER2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(7):437-441.
 48. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Barnes DM, Miller KD. Frequency of oestrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7 016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J Clin Pathol.* 2000;53(9):688-696.
 49. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of Estrogen and Progesterone Receptors Reconsidered: Experience With 5,993 Breast Cancers. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(1):21-27.
 50. Carney WP, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S, Price CP. Potential clinical utility of serum HER-2/neu oncoprotein concentrations in patients with breast cancer. *Clin Chem.* 2003;49:1579-1598.
 51. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The HER-2/neu gene and protein in breast cancer: biomarker and target of therapy. *Oncologist.* 2003;8:307-325.
 52. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest Clin.* 2008;49(1):69-78.
 53. Reigosa A, Caleiras E, Castro J, Saldivia F, Reimer R, Dominguez Y, et al. Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. *Rev Venez Oncol.* 2021;33(3):176-186.
 54. Kolyvas EA, Caldas C, Kelly K, Ahmad SS. Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2022;24:79.
 55. Whitworth P, Beitsch P, Murray M, Richards P, Mislowsky A, Dul CL, et al. Genomic Classification of HER2-Positive Patients With 80-Gene and 70-Gene Signatures Identifies Diversity in Clinical Outcomes with HER2-Targeted Neoadjuvant Therapy. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2200197.

Mental health and coping strategies in women experiencing domestic violence in Indonesia

Salud mental y estrategias de afrontamiento en mujeres que sufren violencia doméstica en Indonesia

Nurul Ilmi^{1*}, Suriah², Sudirman Nasir³, Ridwan Mochtar Thaha⁴, Yahya Thamrin⁵, Ansariadi⁶

SUMMARY

A good mental health condition allows everyone to actualize their potential and overcome the pressures of life. One of the mental health issues in society is associated with violence, especially against women. This study aims to examine the mental health state of Women who have Experienced Domestic Violence (WEDV) in Makassar. The participants in this study consisted of six domestic violence survivors who had reported themselves to The Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children (UPT P2TP2A) in Makassar, Indonesia. This research employs a case study research design under a qualitative research approach. The findings showed

some results such as a description of the history of domestic violence experienced, the impact of domestic violence on psychosocial aspects such as physical injuries, eating, sleep and emotional disorders, psychosomatic symptoms of depression, suicidal ideation, and social relationships. Further, coping strategies include joining an organization, minimizing interactions and conflicts with a partner, asking for help and support or nothing, and seeking legal help, medical personnel, or social institutions. This study concluded that coping strategies are dynamic. If coping strategies are considered helpful for participants, they will improve their mental health condition.

Keywords: *Coping strategies, domestic violence, mental health.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.12>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4677-7600>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2239-0017>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9735-1178>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7745-8736>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-4244>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-6136>⁶

¹Department of Health Promotion and Behavioral Science, Hasanuddin University.

Jl. Great Pleasure BTP Block F 10, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: nilmiallina@gmail.com

²Department of Health Promotion and Behavioral Science, Faculty of Public Health Hasanuddin University, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: Suriah_74@yahoo.com

Recibido: 13 de enero 2023

Aceptado: 31 enero 2023

³Department of Health Promotion and Behavioral Science, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: sudirmannasir@gmail.com

⁴Department of Health Promotion and Behavioral Science, Faculty of Public Health Hasanuddin University, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: Ridwan_609@yahoo.com

⁵Department of Occupational Health and Safety, Faculty of Public Health Hasanuddin University, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: yahyathamrin@gmail.com

⁶Department of Epidemiology, Faculty of Public Health Hasanuddin University, 90245, Makassar, Indonesia.

E-mail: ansariadi@gmail.com

*Corresponding Author: Nurul Ilmi, E-mail: nilmiallina@gmail.com Department of Health Promotion and Behavioral Science, Hasanuddin University. Jl. Great Pleasure BTP Block F 10, 90245, Makassar, Indonesia.

RESUMEN

Una buena condición de salud mental permite a todos actualizar su potencial y superar las presiones de la vida. Uno de los problemas de salud mental en la sociedad está asociado a la violencia, especialmente entre las mujeres. Este estudio tiene como objetivo examinar el estado de salud mental de las mujeres que han sufrido violencia doméstica en Makassar. Los participantes en este estudio consistieron en seis sobrevivientes de violencia doméstica que habían denunciado a la UPT P2TP2A en Makassar. Esta investigación emplea un diseño de investigación de estudio de caso, bajo un enfoque de investigación cualitativa. Los hallazgos mostraron algunos resultados como una descripción de la historia de violencia doméstica experimentada, el impacto de la violencia doméstica en aspectos psicosociales como lesiones físicas, trastornos alimentarios, del sueño y emocionales, síntomas psicósomáticos de depresión, ideación suicida y relaciones sociales. Además, las estrategias de afrontamiento incluyeron unirse a una organización, minimizar las interacciones y los conflictos con un socio, pedir ayuda y apoyo o nada, y buscar ayuda legal, personal médico o instituciones sociales. Este estudio concluyó que las estrategias de afrontamiento son dinámicas. Si las estrategias de afrontamiento se consideran útiles para los participantes, mejorarán su estado de salud mental.

Palabras clave: Estrategias de afrontamiento, violencia doméstica, salud mental.

INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) defines health as the body's condition in physical, mental, and social well-being, without disease or disability. Good mental health enables everyone to reach their full potential, tolerate typical life stresses, and work successfully to benefit society (1). Mental health is a component of realizing a holistic state of health (2). Unfortunately, health difficulties sometimes overlook parts of mental health, although physical and mental health are complementary components of one another (3).

Moreover, one of the mental health issues in public health is associated with violence, especially in women. Violence against women is a major problem worldwide and it should be approached as such since it affects public health

and human rights implication (4). In terms of domestic violence (DV), it can be experienced by anyone, both men and women, adults, and children, where exposure to violence comes from other family members. However, in reality, DV is more commonly experienced by women and children (5).

Violence, especially from intimate partners affects all spheres of a woman's life such as autonomy, self-esteem, productivity, ability to take care of herself even to contribute to social activities (4). The aforementioned statement was proven by research in India which showed that 56 % of women who were involved in the study and gained exposure to DV experienced poor mental health conditions (6). In terms of public health priorities, DV is directly tied to infant mortality. The rise in newborn fatalities is also impacted by the mother's exposure to violence and the mental problems that arise from such violence during pregnancy (7). Especially in Makassar, data on violence cases during 2019 reached 523 cases, and DV cases dominated those cases.

Consistently, the ACT no. 23 of 2004 concerning the elimination of DV (PWEDV) explains that DV is any act against a person, especially women, that results in physical, sexual, or psychological misery or suffering, including threats to commit acts, coercion, or unlawful deprivation of independence within the scope of the household (8). Violence increases the risk of experiencing trauma, depression, anxiety, post-traumatic stress, and suicidal behavior (9). Referring to the ACT, DV can cause physical injury and mental problems. DV not only has an impact on physical health but also has an impact on the psyche. Mental problems can be affected by DV including depression, drug and alcohol abuse, anxiety disorders, personality disorders, stress, eating and sleep disorders, the onset of suicidal ideation, and social disorders such as social dysfunction (10).

Domestic violence effects are likely long-lasting and severe (9). Therefore, DV is an important health issue because it can be a repetitive cycle related to human survival. Conditions of poor nutritional status at birth are correlated with DV and mental health in pregnant women (7). The long-term impact of DV is that the correlation between violence in children will

cumulatively influence DV in adulthood and result in several risks of exposure to physical and mental disorders (11).

Several studies in Indonesia indicate that many women do not understand in particular DV, including efforts to obtain assistance and access to information related to DV (12). Lazarus and Folkman stated that coping is a set of efforts to overcome various pressures felt by a person, both internal and external (13). Everyone's coping strategies can differ from one another (14). The factors behind this difference in coping strategies are age, gender, family factors, social support, knowledge, economics, and belief/spirituality (15). Furthermore, Lazarus and Folkman divided two coping strategies into problem-focused and emotional-focused coping. Problem-focused coping refers to tactics for reducing stress by learning how to reduce difficulties and adjust. Meanwhile, emotional-focused coping refers to ways for regulating emotions to reduce issues and pressures and adjust. Both coping mechanisms are equally valuable and can be used depending on the individual's circumstances (13).

DV is associated with health issues, both physical and mental. Physical violence intentions can be measured through body exams, but it differs from mental health. Mental health is related to how individual coping strategies or attempts to cope with various perceived pressures, both internally and externally. The purpose of this study is to examine the state of mental health in women who had experienced DV in Makassar city by analyzing the history of experienced DV, obtaining in-depth information about the impact of DV on the mental health condition of participants, obtaining in-depth information about coping strategies carried out in dealing with DV and the form of behavior of seeking psychological help carried out.

METHODOLOGY

This study applied a case study research design under a qualitative research approach. Qualitative research is a process that aims to understand and explore social or human problems with

several specific methods, holistically develop complex problems, and analyze and present data naturally (16). Qualitative approaches were used to obtain in-depth data that contain meaning; in this case, the meaning is the actual data and is the value behind the visible data (17). The participant in this study consisted of six who reported to the Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children as a part of DP3A (Women's Empowerment and Child Protection Services) in Makassar, Indonesia. The assortment of participants implemented snowball sampling techniques so that after obtaining data from participants, the researchers could look for other participants based on references from the Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children of Makassar. The provisions for selecting participants in this study were those who were at least 17 years old and experienced DV.

This study is a independent research with assistance from the Women and Children Empowerment Office of Makassar City, Indonesia. The Women and Children Empowerment Office acts as a facilitator who provides informant self-data, then six informants who are willing to participate in the research fill in informed consent as a willingness to participate in the research. This study used in-depth interview techniques with semi-structured interview guidelines compiled by researchers with research supervisors. The data obtained has gone through a triangulation process from the informant's family or the Makassar City Women and Children Empowerment Office. This research has gone through a series of ethical examinations by the Ethics of the Faculty of Public Health, Hasanuddin University.

RESULTS

Experienced History of Domestic Violence

DV was experienced by participants from the beginning of marriage, both in marriages that occurred of their own accord and marriages arranged by the family. This research showed that although couples had known each other and made relationship adjustments before marriage, participants still experienced DV.

“From the beginning of marriage every time there was a problem always said harshly. I knew my husband before marriage, at that time, there were indications of verbal abuse but only a little, after marriage, they were uncovered” (YN, 38 years old).

In detail, the forms of violence experienced by participants were physical, psychological, and domestic neglect. The forms of physical violence received by participants were beating, slapping, and being punched. Psychological violence received by participants included verbal violence, such as being yelled at, threatened, and intimidated. The form of domestic neglect experienced by participants was a restriction or prohibition of activities outside the home to interact even with family.

This study displayed that often the participant was unaware that she was experiencing violence or did not know that she had been a victim of violence, it was also found that violence was accepted by participants as a couple and involved children and parents or other families. The causes of DV were identified as financial problems, jealousy, violence committed without an evident cause; not being provided or insufficient financially; and financial control was detrimental to the informant. DV was also related to economic factors, where the head of the family played a role in making a living feel that he had the authority to commit acts of violence.

The Effect of Domestic Violence on Mental Health Conditions

Departing from this current study, DV causes stress, depression, and withdrawal from social situations owing to feelings of guilt and the desire to avoid disagreeing with the spouse. One of the participants had suicidal ideas. Eating disorders (difficulty eating and loss of appetite), sleep disorders (difficulty sleeping and restlessness), and other psychosomatic symptoms, such as body shaking, were also identified.

This study also found that participants and those around them were affected by violence, resulting in a recurrent cycle. For example, one of the participants had DV throughout pregnancy, putting the fetus's safety in danger, from infants born with low birth weight (LBW) to being unable

to exclusively nurse their two children. Because violence was commonly committed against other family members, such as children and parents, it was typical for participants to contemplate filing for divorce, especially when other family members' mental health was also harmed.

“The impact is more on the child's psychic, every time I am beaten by my husband, my son cries in front of his father “Don't beat mama, I will not be naughty anymore, pap”. But still he is going to hit me” (AP, 26 years old).

Coping Strategies and Help-Seeking Behaviors Facing DV

Participants were identified as developing various coping strategies in dealing with DV. At first, participants tended to cover up DV experienced by family and neighborhood or chose to avoid conflict. Because the participant covers up family problems, feels embarrassed, thinks they can solve domestic problems internally, and believes that the partner can change his behavior. When these measures appeared to be ineffective, the participant advised additional parties, such as their own or the couple's family, close friends, community leaders, or local safe homes, to seek psychological protection and assistance. The participant's family's support was not always as expected since the family was sometimes viewed as uneducated or biased by supporting the perpetrator of DV and criticizing the participant as the victim.

DISCUSSION

History of Domestic Violence

Marriage should be a comfortable bond for both parties. However, it is often undeniable that in domestic life, conflicts arise, which often results in DV. Thus, a good marriage relationship will improve the quality of marriage, improve mental health and avoid DV (18).

The forms of violence received are physical, verbal, and domestic neglect. Two of six participants in a romantic relationship before deciding to marry a partner explained that they had found violent tendencies before marriage.

However, they believed that after marriage, the couple would change and could have an ideal marriage. Indeed, DV is a behavior that tends to be carried out repeatedly (19).

Data obtained from the World Health Organization in 2021 showed that the number of victims of physical and sexual violence reaches 852 million people in women aged 15 to 49 years, meanwhile, national data on women in 2021 showed that the prevalence of physical and sexual violence was 26.1% (20). This research found that participants considered commonplace violence as an expression of a partner's anger, so they often did not realize that they were victims of DV during their married life. This cycle can happen due to the participant's lack of knowledge about DV. In addition, economic factors show that women cannot be financially independent, so they must be entirely dependent on their husbands. This economic factor causes most DV victims to persist in abusive behavior; reversely, DV accusers become superior.

In harmony, the increasing incidence of DV in Indonesia every year indicates that more efficient protection efforts are needed to provide education that DV is not something that can be normalized. Promotive efforts in the form of health education aim to improve and empower the community to increase self-awareness and prevent DV (20).

Sociodemographic aspects such as age, gender, ethnicity, religion, economic status, marital status, and area of residence contribute to mental health (21). Participants who experienced DV lived in densely populated areas. This is also supported by interviews with officers from the Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children who show that the number of domestic violence survivors is more significant in certain sub-districts in Makassar with a larger population density. A study found the relationship between violence and overcrowding population was higher in urban and poor areas. Household crowding is also related to domestic violence between adults (22), as we know that living with extended family in a house is commonplace in Indonesia. Another study on DV in Manado city in 2018-2019 linked the relationship between population density and economic factors with the incidence of DV (23). In relation to population density, education level, and income is also

demographic aspects that affect DV, the family who are less educated and have lower incomes are more likely to experience family violence (24). Lower levels of education are associated with less effective coping strategies and less stable financial conditions (25). However, data from the Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children reveals that violence against women with a high degree of education is not unusual.

The Impact of Domestic Violence on Participants

The individual is organized and systemic as a part of the family, group, and community of society. So that everyone's behavior impacts not only oneself but also other family members of the community. The physical and psychic violence that the participant had could be experienced by the participant and his closest people, such as the child and the elderly.

Participants who experienced violence since they were pregnant could not exclusively breastfeed their children. Several studies have shown that mothers who experience DV have a lower probability to initiate breastfeeding and a higher probability of discontinuing exclusive breastfeeding (26) use of breastmilk substitutes (BMS). It can also be influenced by some factors such as fetal condition, maternal nutrition, and weight gain (27). DV during pregnancy can result in maternal poor general health, stress, negative risky behavior, fetal infection, poor fetal growth, placenta detachment, premature ruptures, and even fetal death (27). DV also increases the risk of neonatal health, including anomalous congenital abnormalities, premature birth, low birth weight, and a high risk of postpartum depression (28). This condition can appear due to a lack of nutritional intake during pregnancy or health problems and related to mental health conditions resulting from accepted violence. For older children, DV can affect physical and mental health as it was reported that the participant's child was traumatized to mingle and meet his father (29).

In most cases, the DV between a couple comprises more than one sort of violence. Each informant suffered many types of violence, including physical and verbal abuse, as well as

neglect. According to one study, women who experienced more than one kind of DV had poorer health outcomes and a tenfold increased risk of suicide than women who had never experienced DV (29). This study showed that one informant with the most prolonged exposure to domestic violence showed suicidal ideation.

DV is a severe health issue with long-term and short-term consequences affecting maternal reproductive health and child health. Domestic violence affects both the physical and mental components of an individual. DV also has an impact on family connections, which can lead to other societal problems. This study shows that DV causes a strained connection between the informant and the child or mother, the informant and the ex-family, husband or the participant and his children. In a larger sense, DV can lead to disagreements in the residential or work environment.

Coping Strategies to Deal with DV & Efforts to Seek Psychological Help

Each individual has a different ability to overcome the problems experienced. Coping strategies are efforts made by individuals to overcome or control the obstacles encountered. The form of coping strategies in each individual is dynamic and can change from one condition to another depending on the influencing factors (30). The used coping strategies carried out by participants in this study included joining organizations or communities, minimizing interactions and conflicts with spouses, asking for family help, or not telling the family, and seeking legal help, medical personnel, or social institutions to decide to divorce. This productive behavior is closely related between the individual and his environment to produce and support himself to face challenges (31).

Moreover, the family provides emotional support through care, empathy, attention, and feedback for the informant so that by telling the family, the informant does not feel alone. Family support also helps DV survivors to increase their confidence and ability to overcome problems and anxiety (32). On the contrary, some individuals try to hide family issues to seek assistance from paralegals, community organizations, or the

police. Participants frequently avoid topics that generate quarrels because they believe it is a safe method to avoid accepting violence from their partner. Another study explains that feelings of hurt, fear, trauma, and anger can lead individuals to avoid the source of the problem (32).

In this study, several obstacles were encountered so that participants chose to survive and did not seek help, as follows: Avoiding conflicts with the couple, feeling ashamed of the problem at hand, not getting the support as expected, and being financially dependent on their partner, so they have no other options.

Four out of six participants later decided to separate from their partners because they could not accept the persistent domestic violence experienced. Divorce is seen as an adaptive coping strategy for individuals, particularly those who have experienced domestic abuse in the past and have suffered medical effects. Although it is not easy, divorce can help the participant terminate the abuse experienced, develop self-confidence, reduce trauma, and enable the informant to build social interactions with family and community. The success of each coping strategy varies based on the values and beliefs embraced the consideration of distance and the significance of the support received by the participant.

CONCLUSIONS

The conclusions of this study can be summarized as follows: 1) Participants experienced DV from the beginning of the marriage; the forms of violence experienced include physical violence, psychological violence, and domestic neglect. The participant was unaware of having been a victim of domestic violence for years and regarded it as a natural expression of anger. 2) DV affects the biopsychosocial components of the participants. This study showed that participants experienced various conditions ranging from bruises, injuries, eating disorders, sleep disorders, difficulty controlling emotions, psychosomatics, and depression. Informants with the most prolonged exposure to domestic violence tend to commit suicide. Participants also tended to withdraw from the social environment because they felt shame and fear. In the social aspect,

domestic violence also affected participants' relationships with nearby people, such as children and parents in the residential environment. 3) The participants develop coping strategies such as joining an organization or community, minimizing interactions and conflicts with a partner, asking for family help or nothing, and seeking legal help, medical personnel, or social institutions. This coping strategy is dynamic; at any time, it can change according to the needs and conditions of the participant. When the coping strategy is felt to be adaptive to the participants, it will affect and improve their mental health. 4) Participants obtain psychological assistance by sharing their experience with the closest relative, such as family or friends, or legal, medical, and social institutions, such as the shelter team, such as children and parents in the residential environment.

Acknowledgments

The authors wish to thank the participants in this study for their trust and courage in contributing to it. We thank the Integrated Service Center for Empowerment of Women and Children, Women Empowerment, and Child Protection Services, for providing us with this study.

REFERENCES

- Svalastog AL, Donev D, Kristoffersen NJ, Gajović S. Concepts and Definitions of Health and Health-Related Values in The Knowledge Landscapes of The Digital Society. *Croat Med J.* 2017;58(6):431-435.
- Ayuningtyas D, Misnaniarti M, Rayhani M. Analysis of the Mental Health Situation in Communities in Indonesia and Their Coping Strategies. *J Ilmu Kesehat Masy.* 2018;9(1):1-10.
- Santoso AB. Domestic Violence Against Women: A Social Work Perspective. *KOMUNITAS Jurnal Pengembangan Masyarakat Islam.* 2019(10).
- Liyew AM, Alem AZ, Ayalew HG. Magnitude and Factors Associated with Intimate Partner Violence Against Pregnant Women in Ethiopia: A Multilevel Analysis of 2016 Ethiopian Demographic and Health Survey. *BMC Public Health.* 2022;22(1):1-10.
- Aisyah S, Parker L. Problematic Conjugations: Women's Agency, Marriage and Domestic Violence in Indonesia. *Asian Stud Rev.* 2014;38(2):205-223.
- Inman AG, Rao K. Asian Indian Women: Domestic Violence, Mental Health, and Sites of Resilience. *Women Ther.* 2018;41(1-2):83-96.
- Ferraro AA, Rohde LA, Polanczyk GV, Argeu A, Miguel EC, Josefina S, et al. The Specific and Combined Role of Domestic Violence and Mental Health Disorders During Pregnancy on New-born Health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017:1-10.
- Indonesia R. Law of the Republic of Indonesia No. 23 of 2004 concerning the Elimination of Domestic Violence. 2019;(1):104-110.
- Newnham EA, Chen Y, Gibbs L, Dzidic PL, Guragain B, Balsari S, et al. The Mental Health Implications of Domestic Violence During COVID-19. *Int J Public Health.* 2022;66(January):2021-2023.
- Joseph MC, Satiadarma MP, Koesma RE. Application of Art Therapy in Reducing Anxiety in Women Victims of Domestic Violence in Jakarta. *J Muara Ilmu Sos Hum dan Seni.* 2018;(October 2021).
- Riedl D, Exenberger S, Daniels JK, Böttcher B, Dejaco D, Lampe A, et al. Domestic violence victims in a hospital setting : Prevalence, health impact, and patients' preferences – results from a cross-sectional study. *Eur J Psychotraumatol.* 2019;10(1).
- Purwanti DA. Overview of Women's Knowledge of Handling Domestic Violence in Bantul District. 2019.
- Lazarus RS, Susan F. Stress, Appraisal, and Coping. 1984;66:37-39.
- Bintari A, Akbar I. Improvement of Community-Based Integrated Child Protection (CBICP) Knowledge in Cipageran Village, Cimahi City in 2017. *J Pengabdian Kpd Masy.* 2017;6(December 2017):387-391.
- Saputra FA, Ranimpi YY, Pilakoannu T. Mental Health and Coping Strategies in Kudangan, Delang District, Lamandau Regency, Central Kalimantan: A Sociodemographic Study. *Humanitas (Monterey N L).* 2018;2(1):63-74.
- Creswell JW. Qualitative, Quantitative and Mixed Approaches. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2010.
- Blumer H. Symbolic Interactionism: Perspective and Methods. 1986.
- Alipour Z, Kazemi A, Kheirabadi G, Ali A. Relationship Between Marital Quality, Social Support, and Mental Health During Pregnancy. *Community Ment Health J.* 2019;0(0):0.
- Sari AK. Behavioral Counseling Assistance in an effort to Provide Assistance for Victims of Domestic Violence. *J Dedikasia J Pengabdian Masy.* 2021;1(2):179.
- Ramadani HA, Fahrira F, Simatupang F, Putri RD, Siregar PA. The Effect of Health Education on Knowledge About Sexual Violence and Domestic Violence. *J Inov Penelit.* 2022;2(12):3953-3956.

21. Tarehy MGK, Nusawakan AW, Soegijono SP. Mental Health and Coping Strategies in Cultural Perspective: A Sociodemographic Study in Ambon. *J Keperawatan Muhammadiyah*. 2019;4(1).
22. Gao Y, Mi X, Wang Y, Zou S, Zhou H. Association Between Household Crowding and Violent Discipline and Neglect of Children: Analysis of Multiple Indicator Cluster Surveys in 26 Low-and Middle-Income Countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1-13.
23. Tumewu R, Tomuka D, Kristanto EG. Number of Domestic Violence Cases in Manado City in 2018-2019. *e-CliniC*. 2021;9(1):1-7.
24. Zhang H. The Influence of the Ongoing COVID-19 Pandemic on Family Violence in China. *J Fam Violence*. 2022;37(5):733-743.
25. Rahmita NR, Nisa H. Differences in Forms of Domestic Violence in Terms of Age at Marriage and Education Level. *Psymphatik J Ilm Psikol*. 2019;6:73-84.
26. Mezzavilla R de S, Vianna GV de B, Lindsay AC, Hasselmann MH. Intimate Partner Violence, Breastfeeding, Breastmilk Substitutes and Baby Bottle Use in The First Year of Life. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(5):1955-1964.
27. Tiruye TY, Harris ML, Chojenta C, Holliday E, Loxton D. Intimate partner violence against women in Ethiopia and its association with unintended pregnancy: A national cross-sectional survey. *Int J Public Health*. 2020;65(9):1657-1667.
28. Orr C, Fisher C, Glauert R, Preen D, O'Donnell M. The Impact of Family and Domestic Violence on Children's Early Developmental Outcomes. *Int J Popul Data Sci*. 2020;5(5).
29. Potter LC, Morris R, Hegarty K, García-Moreno C, Feder G. Categories and Health Impacts of Intimate Partner Violence in The World Health Organization Multi-Country Study on Women's Health and Domestic Violence. *Int J Epidemiol*. 2021;50(2):652-662.
30. Stuart GW. *Principles and Practice of Psychiatric Nursing*. Amer J Nursing. 2013;2226.
31. Mardikaningsih R, Putra AR. Student's Entrepreneurial Interests in Terms of Self-Concept. *J Ideas Pendidikan, Sos dan Budaya*. 2021;7(3):6.
32. Ginting B, Hutasoit N. Efforts to Remove the Fear That Looms Over Women Victims of Domestic Violence. *J Literasi Pengabd pada Masy*. 2022;2(2):936-942.

Effectiveness of ASWAJA An Nahdliyah-based caring training on caring behavior, performance in patient safety and service quality

Eficacia basada en ASWAJA An Nahdliyah sobre el comportamiento de cuidados, el desempeño de seguridad del paciente y la calidad del servicio

Yanis Kartini^{1ab*}, Nursalam^{2c}, Ahsan^{3d}, Imamatul Faizah^{4a}, Siti Damawiyah^{5a}, Abd Nasir^{6c}

SUMMARY

Objective: To analyze the effectiveness of ASWAJA An Nahdliyah-based caring training on caring behavior, performance in patient safety goals, and service quality. **Methods:** Quasi-experimental research design. The population was nurses and patients in the internal medicine and surgery rooms at the Surabaya Islamic Hospital A. Yani and Jemursari. Samples were taken from all practicing nurses working in the Az Zahrah 1 room at the Jemursari Islamic Hospital as the intervention group (n=19) and nurses working in the Shofa and Marwa rooms at the Surabaya Islamic Hospital A. Yani Islamic Hospital (n=19) were taken as the control group. The sample size for each group of patients was 38 people. Sampling was purposive sampling. The research instrument used

a questionnaire. Data analysis was Wilcoxon and Mann-Whitney test. **Results:** The Mann-Whitney test showed that there was a significant difference in caring behavior and compassion between the treatment and control groups ($p<0.005$). Caring training also had a significant effect on performance in patient safety goals at SKP 1, SKP 5, and SKP 6 ($p<0.05$). It also influenced service quality in all dimensions ($p<0.05$). **Conclusion:** Caring training based on ASWAJA An Nahdliyah has a significant effect on caring behavior, performance in patient safety goals, and quality of nursing services. Continuing training and education are important to be programmed on an ongoing basis to improve the abilities of nurses both cognitive, affective, and psychomotor to improve the quality of service.

Keywords: Caring, performance, patient safety, quality.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.13>

ORCID: 0000-0001-7683-0834¹

ORCID: 0000-0002-9052-6983²

ORCID: 0000-0003-1938-8749³

ORCID: 0000-0001-7568-4572⁴

ORCID: 0000-0003-2353-2096⁵

ORCID: 0000-0003-2086-2735⁶

^aDepartement of Nursing, Nursing and Midwifery Faculty, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Surabaya, East Java, Indonesia

Recibido: 10 de enero 2023

Aceptado: 25 de enero 2023

^bDoctoral Program of Nursing, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga, Surabaya, East Java, Indonesia

^cDepartement of Nursing, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga, Surabaya, East Java, Indonesia

^dDepartement of Nursing, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Malang, East Java, Indonesia

^eFaculty of Vocational, Airlangga University, Surabaya, East Java, Indonesia

*Corresponding author: Yanis Kartini

E-mail: yanis_youarenice@unusa.ac.id

Address: Smea Street Number 57, Wonokromo, 60234, Surabaya, East Java, Indonesia. Phone: +6285707336910

RESUMEN

Objetivo: Analizar la eficacia de la formación en cuidados basada en ASWAJA An Nahdliyah sobre el comportamiento de cuidados, el desempeño en los objetivos de seguridad del paciente y la calidad del servicio. **Métodos:** Diseño de investigación cuasi-experimental. La población fueron enfermeras y pacientes en las salas de medicina interna y cirugía del Hospital Islámico de Surabaya A Yani y Jemursari. Se tomaron muestras de todas las enfermeras practicantes que trabajaban en la sala Az Zahrah I del Hospital Islámico Jemursari como grupo de intervención (n=19) y enfermeras que trabajaban en las salas Shofa y Marwa del Hospital Islámico Surabaya A. Del Hospital Islámico Yani (n=19) se tomó como muestra el grupo control. El tamaño de la muestra para cada grupo de pacientes fue de 38 personas. El muestreo fue mediante muestreo intencional. El instrumento de investigación utilizó un cuestionario. El análisis de datos se hizo usando las pruebas de Wilcoxon y Mann-Whitney. **Resultados:** La prueba de Mann-Whitney mostró que hubo una diferencia significativa en el mantenimiento del cuidado y la compasión entre los grupos de tratamiento y control ($p < 0,005$). El entrenamiento en cuidados también tiene un efecto significativo en el desempeño de las metas de seguridad del paciente en SKP 1, SKP 5 y SKP 6 ($p < 0,05$). También influye en la calidad del servicio en todas las dimensiones ($p < 0,05$). **Conclusión:** la formación en cuidados basada en ASWAJA An Nahdliyah tiene un efecto significativo en el comportamiento de cuidados, el desempeño en los objetivos de seguridad del paciente y la calidad de los servicios de enfermería. La formación y educación continua son importantes para ser programadas de manera permanente para mejorar las habilidades de las enfermeras tanto cognitivas como afectivas y psicomotoras para mejorar la calidad del servicio.

Palabras clave: Cuidar, desempeño, seguridad del paciente, calidad.

INTRODUCTION

Patient Safety is a global and national issue for hospitals, an important component of the quality of health services, a basic principle of patient care, and a critical component of quality management (1). Patient safety is still a problem in various countries, millions of patients worldwide may suffer from disabilities, or injuries or die every year due to unsafe health services (2). Adverse events still occur frequently (3), but

there are still many hospitals or officers who do not report these incidents (2). Reports from the quality improvement and patient safety committee from Jemursari Islamic Hospital in 2020 indicate that there were still 7 Adverse Events and in the 1st trimester of 2021, there were still quality indicators that had not been achieved, including efforts to prevent the risk of falling still not being achieved, and patient satisfaction has not been identified. Nurses have an important role related to patient safety through caring behavior.

In the number of events related to patient safety in Europe, patients had an infection risk of 83.5 % and evidence of medical error showed 50-72.3 %. The results of research in various countries found Adverse Events with a range of 3.2 - 16.6 % (4). Patient safety incident reports in Indonesia found cases of adverse events (14.41 %) and near misses (18.53 %) caused by clinical processes or procedures (9.26 %), medication (9.26 %), and patient falls (5.15 %) (2,5).

Nurse behavior plays an important role in the implementation of patient safety. Unsafe behavior, forgetfulness, lack of attention/motivation, carelessness, inaccuracy, and ability that does not care about and maintain patient safety is at risk for errors and will result in injury to the patient, in the form of a near miss or an adverse event. Furthermore, error reduction can be achieved by modifying behavior, namely by caring behavior. Caring is an application of the nursing process as a form of performance displayed by a nurse (6). Nursing performance reflects the quality of care provided and the results will be felt by patients. Caring will enable harmonious interpersonal relationships to be established between nurses and patients and can help meet patient needs to provide satisfaction (7). Patient satisfaction is an indicator of the quality of nursing/health services (8,9).

Efforts to overcome those problems are to improve the performance of nurses in the target of patient safety through training in caring behavior based on ASWAJA An Nahdliyah, which is suitable for application in Islamic hospitals, with the hope that service quality will increase. Caring based on ASWAJA An Nahdliyah is a development of the Carolina Care Model which adapts Swanson Caring Theory, by modifying it

based on Islamic caring which consists of four main types, namely: 1) God's Caring for humans 2) Human caring for themselves, 3) Caring for others, and 4) Human caring for nature and vice versa. God's caring (love) for humans covers the other three types of caring.

The implementation of ASWAJA An Nahdliyah-based Caring is also based on the values shared by ASWAJA An Nahdliyah, namely; 1) tasamuh (tolerant, respectful), 2) tawassuth & i'tidal (moderate, straight, middle, fair); 3) amar ma'ruf nahi munkar (doing good/beneficial and leaving bad/harmful) and 4) Istiqomah (consistent, obeying rules, continuously). The ASWAJA An Nahdliyah-based Caring Model views humans as holistic beings with a body and soul, and physical and mental aspects must be considered simultaneously in care, thus it is hoped that this will improve performance in patient safety goals and will increase patient satisfaction. Based on the research in the previous stage, it was found that Caring based on ASWAJA An Nahdliyah is the most powerful factor affecting performance in patient safety goals.

METHODS

General background of research

This study used a quasi-experimental research design with the untreated control group design with dependent pre-test and post-test samples. This study involved two groups of subjects, namely the intervention group and the control group.

Sample of research

The population in this study were nurses and patients in the internal medicine and surgery rooms at the Surabaya Islamic Hospital and Jemursari Islamic Hospital in Surabaya. Samples were taken from all practicing nurses working in one of the medical surgical rooms at RSI Jemursari, namely those working in the Azzahrah 1 room as the intervention group and nurses serving in the medical surgery room at RSI Surabaya A. Yani, namely the Shofa and Marwa rooms, as the control group. Each room has 19

nurse respondents. The sample size for patients was calculated using the sample size formula for a two-population hypothesis test (Lemeshow, et al., 1990), obtained for each group of 38 people. Sampling was taken using purposive sampling, namely selecting the sample according to what the researcher wanted based on inclusion and exclusion criteria. The inclusion criteria for nurses were nurses with more than 1 year of service and were willing to be respondents, while the exclusion criteria were nurses who were on leave or sick during the study. The inclusion criteria for patient samples were consciousness, and awareness, treated for 3-7 days. Exclusion criteria were patients who were not willing to be respondents. This research has passed the ethical test at the Surabaya Islamic Hospital Jemursari with Number 065/KEPK-RSISJS/VII/2022.

Instrument

The research instrument used the caring module based on ASWAJA An Nahdliyah, as a medium for training/intervention. Caring behavior used a questionnaire referring to Caring Caroline with modified ASWAJA An Nahdliyah values, for performance using a questionnaire with a Likert scale designed based on Standard Operating Procedure 6 patient safety goals. Instruments for service quality were also measured using a questionnaire with a Likert scale based on the quality dimension, namely RATER (Responsiveness, Assurance, Tangibles, Empathy, Reliability).

Data analysis

Data analysis was performed using descriptive analysis and inferential analysis. Descriptive analysis aims to describe each research variable. Numerical data are presented in the form of central tendency (mean, standard deviation, minimum and maximum, and 95 % CI). Meanwhile, categorical data displays data in the form of frequency and percentage. The inferential analysis was performed with normality and homogeneity tests. The normality test using Shapiro-Wilk was used to assess the distribution of data in each variable. Levene's test was used to evaluate homogeneity between groups. If the distribution of data is

normally distributed, the statistical test used was paired t-tests to assess differences in caring values and pre- and post-nurse performance in each group. The independent t-test was used to study the difference in delta values between groups. If the distribution of data is not normally distributed, statistical tests were carried out using non-parametric tests. Non-parametric tests used were Wilcoxon tests to assess differences in caring values and performance between pre-and post-in each group. The Mann-Whitney test was used to evaluate differences in the delta values of performance, quality, and patient safety between groups. The research hypothesis was accepted if the p-value <0.05.

RESULTS

Respondent demographic characteristics

Table 1 shows that the treatment and control groups were almost entirely equal or homogeneous ($p > 0.005$), except for education ($p < 0.05$) and marital status ($p = 0.026$) which indicated that education and marital status between the control and treatment groups were not equal (not homogeneous). Almost all (84.1 %) of the respondents were aged between 26-35 years in both the treatment and control groups. Most of the sexes were female, namely 78.9 % in the treatment group and 73.7 % in the control group. Employment status in the two groups showed that almost all were regular employees (94.7 %) in the treatment group and 89.5 % in the control group. The level of education in the two groups was not equal, in the treatment group there were 57.9 % Nursing associate degrees, whereas, in the control group, almost all (89.5 %) had nurse professional education. In marital status, almost all (84.5 %) of the respondents in the intervention group were married, while in the control group, 68.4 % were married.

For patient respondents, shows that the two groups of respondents each were 38 people. Gender and length of stay for the two groups were not equivalent ($p < 0.05$), for age, the respondents were equal ($p \geq 0.05$). Based on gender, in the intervention group, almost all of the respondents were male (81.6 %), while the majority of the

control group (57.9 %) were female. The age of the respondents in the intervention group was mostly 56-65 years (26.3 %), in the control group, the most were 66-75 years old (21.1 %). The highest length of stay was 3 days for the intervention group (47.4 %), while in the control group (52.6 %).

Table 2 shows that caring behavior in the intervention group showed a significant difference in average between pre-and post-ASWAJA An Nahdliyah-based caring training ($p < 0.05$) on all indicators. In the intervention group, there was a significant increase in the average value of caring after being given training. In the control group, there was no difference in the average caring between pre-and post-training ($p > 0.05$) on all indicators.

Table 3 shows that there is a significant difference (delta) between caring maintaining, caring compensation, and caring ASWAJA compositely between the treatment group and the control group ($p < 0.05$). Whereas for caring competence there was no significant difference ($p > 0.05$).

Performance in Patient Safety Goals

Table 4 shows that there was a significant difference in the average performance in SKP 1, SKP 4, SKP 6 and performance in the composite SKP before and after the ASWAJA and Nahdliyah-based caring training was carried out in the intervention group ($p < 0.05$). Meanwhile, there was no significant difference in the performance of SKP 2, SKP 3, and 5, although there was an increase in post-training ($p = 0.005$). In the performance control group in SKP, there was no difference in the average score between pre and post.

Table 5 shows that in the performance in SKP 1, SKP 5, and SKP 6 there is a significant difference between the treatment group and the control group ($p < 0.05$). There is no significant difference in performance in SKP 2, SKP 3, and SKP 4 ($p > 0.05$). The performance in SKP as a whole (composite) shows that there is a significant difference between the treatment group and the control group ($p < 0.05$).

EFFECTIVENESS OF ASWAJA AN NAHDLIYAH-BASED

Table 1. Characteristics of respondents in the intervention group and control group

Characteristics	Intervention Group n (%)	Control Group n (%)	Equivalence test
Nurse Respondents			
Age (years)			
≤ 25	2 (10.6)	1 (5.3)	0.618
26-35	16 (84.1)	16 (84.1)	
36-45	0 (0)	1 (5.3)	
46-55	1 (5.3)	1 (5.3)	
Age (years)			
1-5 years	4 (21.1)	14 (73.7)	0.414
6-10 years	11 (57.9)	3 (15.8)	
> 10 years	4(21.1)	2 (10.5)	
Gender			
Male	4 (21.1)	5 (26.3)	0.460
Female	15 (78.9)	14 (73.7)	
Education			
Nursing associate degree	11 (57.9)	2 (10.5)	0.0001
Nurse professional	8 (42.1)	17 (89.5)	
Marital status			
Single	3 (15.8)	6 (31.6)	0.026
Married	16 (84.2)	13 (68.4)	
Employment status			
Contract employee	1 (5.3)	2 (10.5)	0.239
Regular employee	18 (94.7)	17 (89.5)	
Patient respondents			
Gender			
Male	31 (81.6)	16 (42.1)	0.0001
Female	7 (18.4)	22 (57.9)	
Age (years)			
≤ 25	5 (13.2)	7 (18.4)	0.154
26-35	5 (13.2)	7 (18.4)	
36-45	4 (10.5)	4 (10.5)	
46-55	9 (23.7)	6 (15.6)	
56-65	10 (26.3)	6 (15.6)	
66-75	5 (13.2)	8 (21.1)	
Length of stay			
3 days	18 (47.4)	20 (52.6)	0.017
4 days	9 (23.7)	11 (28.6)	
5 days	1(2.6)	5 (13.2)	
6 days	6 (15.8)	0 (0)	
7 days	4 (10.5)	2 (5.3)	

Table 2. Test the difference in mean pre and post-caring between the intervention group and the control group

Variable	Mean \pm SD Intervention (n= 19)		P value	Mean \pm SD Control (n=19)		P value
	Pre	Post		Pre	Post	
Maintaining	18.74 \pm 2.825	21.37 \pm 2.432	0.004 ^a	22.11 \pm 1.663	21.95 \pm 2.272	0.776 ^a
Compassion	39.21 \pm 5.643	42.89 \pm 4.228	0.026 ^b	44.21 \pm 3.409	44.53 \pm 3.611	0.551 ^a
Competence	25.05 \pm 2.838	26.84 \pm 2.292	0.006 ^a	26.89 \pm 1.370	26.95 \pm 2.172	0.383 ^a
Caring Composite	83.00 \pm 10.541	91.11 \pm 8.103	0.002 ^a	93.21 \pm 5.564	93.42 \pm 7.074	0.407 ^a

^a: Wilcoxon Signed Ranks test, ^b: T-test

Table 3. Test the difference between the intervention group and the control group

Variable	Intervention group			Control group			p-value
	Mean Δ \pm SD	CI 95 %	Normality test	Mean Δ \pm SD	CI 95 %	Normality test	
Maintaining	3.05 \pm 3.440	1.39 - 4.71	0.176a	-0.16 \pm 2.500	-1.36 - 1.05	0.038	0.002 ^c
Compassion	4.79 \pm 6.373	1.72 - 7.86	0.096a	0.32 \pm 4.347	-1.78 - 2.41	0.075	0.017 ^b
Competence	2.00 \pm 2.560	0.77 - 3.23	0.006a	0.05 \pm 2.527	-1.17 - 1.27	0.0001	0.109
Caring ASWAJA	9.84 \pm 11.211	4.44 - 15.25	0.120a	0.21 \pm 7.432	-3.37 - 3.79	0.006	0.025 ^c

Table 4. Results of the test of difference in the average of Pre- and Post-performance in patient safety goals in the intervention group and the control group

Variable	Mean \pm SD Intervention group (n= 19)		P value	Mean \pm SD Control group (n=19)		P value
	Pre	Post		Pre	Post	
SKP 1	11.58 \pm 1.710	13.00 \pm 1.795	0.002 ^b	12.68 \pm 1.250	12.84 \pm 1.068	0.604 ^a
SKP 2	17.53 \pm 1.982	18.11 \pm 1.370	0.079 ^a	17.11 \pm 0.875	16.89 \pm 1.049	0.458 ^a
SKP 3	25.21 \pm 2.275	25.32 \pm 2.405	0.796 ^a	25.47 \pm 1.541	24.95 \pm 1.433	0.172 ^b
SKP 4	11.05 \pm 1.268	11.53 \pm 1.124	0.041 ^a	11.79 \pm 0.535	11.63 \pm 0.955	0.496 ^a
SKP 5	22.47 \pm 2.170	23.21 \pm 1.960	0.078 ^a	23.63 \pm 0.831	22.95 \pm 1.929	0.160 ^a
SKP 6	17.68 \pm 1.493	18.84 \pm 1.573	0.007 ^a	19.26 \pm 1.046	19.3684 \pm 1.25656	0.587 ^a
SKP composite	105.53 \pm 7.855	108.95 \pm 9.378	0.028 ^a	109.95 \pm 4.183	108.63 \pm 6.282	0.363 ^a

Table 6 shows that there are differences in patient satisfaction with the quality of service between the intervention group and the control group in all dimensions of quality of nursing care ($p < 0.05$). In the intervention group, almost all patients stated that they were very satisfied with

the quality of nursing services, while in the control group, some of them stated that they were satisfied with the quality of services. In both groups, the lowest satisfaction is in the responsiveness variable, and the highest satisfaction in both groups is in the assurance variable.

EFFECTIVENESS OF ASWAJA AN NAHDLIYAH-BASED

Table 5. Test Results of Difference (Delta) Performance in Patient Safety Goals Between the Intervention Group and the Control Group

Variable	Intervention group			Control group			<i>p-value</i>
	Mean Δ ± SD	CI 95 %	Normality test	Mean Δ ± SD	CI 95 %	Normality test	
SKP 1	1.42± 1.742	0.58 - 2.26	0.191	0.16 ± 1.135	-0.51 – 0.83	0.135	0.018 ^b
SKP 2	0.58 ± 1.346	-0.07 -1.23	0.014	-0.21 ± 1.134	-0.76 – 0.34	0.072	0.079 ^c
SKP 3	-0.11 ± 1.695	-0.71 – 0.92	0.028	0.53 ± 1.611	-1.30 – 0.25	0.247	0.245 ^c
SKP 4	0.47 ± 0.905	0.04 – 0.91	0.0001	-0.16 ± 1.015	-0.86 – 0.33	0.0001	0.057 ^c
SKP 5	0.74± 1.759	-0.11 – 1.58	0.001	-0.68± 2.187	-1.74 – 0.37	0.004	0.044 ^c
SKP 6	1.16 ± 1.463	0.45 1.86	0.099	0.11± 1.696	-0.71 – 0.92	0.002	0.041
SKP composite	4.47±5.501	1.82 – 7.13	0.544	-1.32 ± 6.905	-4.64 – 2.01	0.002	0.005

^aShapiro-Wilk, ^bIndependent t-test, ^cMann-Whitney

SKP 1: Correctly identify the patient

SKP 2: Effective communication

SKP 3: Increase in medication to watch out for

SKP 4: Surgery is done properly

SKP 5: Reduce the risk of service-associated infection

SKP 6: Reduce the risk of patient injury from falls

Table 6. The results of the analysis of patient satisfaction with the quality of service between the intervention group and the control group

Variable	Intervention group			Control group			<i>p-value</i>
	Mean ± SD (n 38)	CI 95 %	Normality test	Mean ± SD (n= 38)	CI 95 %	Normality test	
Reliability	19.71± 0.927	19.41 - 20.02	0.0001	18.42±2.250	17.68 - 19.16	0.0001	0.002
Assurance	19.74±0.978	19.42 - 20.06	0.0001	18.68±1.847	18.08 - 19.29	0.0001	0.0001
Tangibles	19.66±0.994	19.33 - 19.98	0.0001	18.45±2.152	17.74 - 19.15	0.0001	0.003
Empathy	19.66±1.021	19.32 - 19.99	0.0001	18.58±2.101	17.89 - 19.27	0.0001	0.005
Responsiveness	19.63±0.998	19.30 - 19.96	0.0001	18.29±2.130	17.59 - 18.99	0.0001	0.001

DISCUSSION

The results showed that in the intervention group, there was an influence of nurses' caring behavior on patients after receiving ASWAJA Annahliyah-based caring training with $p < 0.05$ for each caring component. Whereas in the control group, there was no increase in caring behavior with a value of $p > 0.05$. The increase in nurse caring behavior that occurs is supported by an increase in nurse knowledge and understanding of caring behavior after being given training. The caring behavior of the intervention group in the maintenance component showed an average

increase of 3.05 and a decrease of -0.16 in the control group. The compassion component showed an average increase of 4.79 in the treatment group and an average increase of 0.32 in the control group. Meanwhile, the competency component showed an average increase of 2.00 in the intervention group and an average increase of 0.05 in the control group.

The results shows that caring training based on ASWAJA An Nahdliyah has a significant effect on the domain of caring, maintaining belief, and compassion. These two dimensions are very important in improving the interpersonal relationship between nurses and patients (11). In

the knowing process, the nurse tries to understand what the current situation means for the patient, and how physical and psychological conditions can affect a person as a whole. By knowing what the patient is experiencing, the nurse can then continue the process (do for) to provide therapy and intervention for him (12). With caring facilitates the nurse's ability to recognize patient, identify his problems, and find and implement solutions. The behavior of a caring nurse towards a patient can strengthen his coping mechanism to maximize the healing process (13). The training given to nurses causes them to experience the process of adopting nursing knowledge so that they can input new knowledge or recall existing knowledge which will ultimately improve the abilities and skills of nurses in providing care.

Our results agree with those of Fawzi et al., (2021) who stated that there were significant differences in caring behavior between the intervention and control groups after receiving training. It also is in line with Surbakti et al., (2019), who indicated that caring efficacy training increases the caring behavior of nurses in the intervention group. Increased knowledge after the intervention is a process that is carried out systematically to increase knowledge and skills, as well as behavior. Caring behavior based on ASWAJA Annahliyah nurses can be seen from several dimensions of caring that nurses carry out, especially in the dimensions of maintaining, compassion and competence. Some statement items from 3 dimensions have not been implemented by nurses before receiving ASWAJA Annahliyah-based caring training, including nurses who have not explored patient perceptions about the pain, do not invite patients to seek meaning and wisdom from illness, nurses very rarely sit for a few moments accompanying patients, and assessing the patient's psychological needs. Services provided are more fulfillment related to complaints of physical pain after receiving training, most nurses apply caring based on ASWAJA An Nahdliyah, which was given during the training. Some important actions that were not carried out before the training, after the training was carried out. The nurse arranges a schedule to go around the patient for whom she is responsible while identifying the patient's needs that need to be addressed immediately such as dealing with pain and dealing with other discomforts, occasionally taking time to sit for

a while with the patient while discussing and exploring perceptions about pain, the meaning of the wisdom of pain for clients.

ASWAJA Annahliyah-based caring in this study is a development of caring from Swanson and Caroline's theory by incorporating ASWAJA An Nahdliyah values. In stage 1 of maintaining belief, the nurse needs to understand who the patient is with a attitude of tolerance (tasamuh), respect, and respect for the patient's beliefs and beliefs. At this stage of maintaining belief, the nurse needs to understand the patient in the transition period experiencing pain, the nurse invites the patient to draw closer to Allah, asking him for healing, because according to the Islamic view, health and illness are gifts, and to Allah, humans ask for healing. As stated in the verse of the Qur'an Surah Asy-Syu'ara verse 80 which means "when I am sick, He (Allah) heals me". Allah has no power that can stop him. At the compassion stage, providing services with full compassion, full understanding, balanced (tawazun), avoiding prejudice, and taking time to sit with patients to explore important matters by paying attention to the values of middle and fair (tawasuth and I'tidal). The stage of competence while providing care, accompanied by prayer, before praying is added with tawasul (means of getting closer to Allah) to the Prophet Muhammad SAW. Implementation of caring based on ASWAJA An Nahdliyah in daily nursing services as implemented by Carolina at the University of North Carolina Hospitals (UNCH), namely by using Multilevel rounding nurses regularly go around visiting patients, assessing whether the patient feels comfortable (handling the patient's feelings of pain/pain), assessing the need for a change in position (mobilization), the need to go to the toilet, and other needs, such as assistance to purify before prayer for those who are Muslim and identify the bell to call the nurse if it functions properly and always maintain patient privacy by closing the door/curtain when providing services to patients. Actions like this by Carolina abbreviated as "ROUND" (16).

In the competence sub-variable, the results showed that there was no difference between the treatment group and the control group. There is no difference in caring behavior in this competence sub-variable because competence is a requirement before a nurse carries out her

responsibilities. As contained in the Law of the Republic of Indonesia Number 36 of 2014 article 21 paragraph 1 explains that students in the health sector at the end of the vocational and professional education period must take a national competency test. In paragraph 3 it is explained that the competency test is aimed at achieving graduate competency standards that meet work competency standards. Article 26 it is explained that health workers who have been placed in health service facilities must carry out their duties according to their competence and authority (17). From the time they enter work as nurses, they must master 12 basic competencies. So, since the beginning of their admission, nursing credentialing has been carried out, namely the process of evaluating nursing staff to determine the feasibility of granting clinical authority, and evaluation will be carried out once every 3 years to determine their career path. This is also regulated in the Nursing Act no. 38 of 2014, in chapter IV, which regulates the registration, license to practice, and re-registration, and in chapter V which regulates nursing practice.

Caring training based on ASWAJA An Nahdliyah has a significant effect on performance in patient safety goals. The results show that there is a significant difference in the average performance in SKP 1, SKP 4, SKP 6 and performance in the composite SKP before and after the implementation of ASWAJA Annahliyah-based caring training in the intervention group ($p < 0.05$). In the performance control group on patient safety goals, there was no significant difference between pre-and post-on all goals. In addition, there was a significant difference between the intervention group and the control group in SKP 1; correct patient identification, SKP 5; reducing the risk of infection related to health services, and SKP 6; Reducing the Risk of Patient Falls.

Increasing the application of performance in patient safety goals is supported by changes in nurse caring behavior. Nurses are more concerned, paying attention to patient needs and increasing professional responsibility which will result in adherence to standard operating procedures in carrying out patient safety goals. Nurse compliance with standard operating procedures for patient safety goals, namely correctly identifying patients, increasing effective

communication, increasing drug safety to watch out for, the certainty of the right location, right procedure, right patient surgery, reducing the risk of infection related to health services, reducing patient risk fall, will affect patient safety. These findings support the observation that that training will improve performance (18), and that training improves teamwork in patient safety, as well the statement that training will increase work motivation and performance.

The results showed that there were differences in service quality between the intervention group and the control group on all dimensions of quality of nursing care after being given training ($p < 0.05$). Service quality assessment is based on patient satisfaction with service quality, including the reliability of nurses in carrying out appropriate nursing actions (reliable), the responsiveness of nurses acting to respond quickly (responsiveness), security guarantees of nurses in carrying out nursing actions (assurance), understanding attitudes of nurses paying attention in serving patient needs (empathy), and physical evidence of services nurse and in appearance (tangible) (20). The results of this study support the findings by Abdurrouf et al., (2013), who indicated that Islamic Caring improves patient quality and satisfaction, and the research by Fadhillah et al., (2020), who demonstrated that performance in caring-based patient safety goals influences patient satisfaction. Based on the research results, the average level of satisfaction with service quality is almost the same in each dimension. This shows that in essence, the services provided by nurses are good, but the responsiveness dimension needs to be improved again because this dimension shows the lowest value compared to the other dimensions. So, nurses need to improve the quality of service, among others; respond immediately to patient needs, come immediately when the bell rings, respond to patient complaints, offer assistance to patients, willingness to help patients go to the toilet, change positions, walk and fulfill other patient daily needs.

ASWAJA An Nahdliyah-based caring is very important in fostering interpersonal relationships between nurses and patients, where a relationship of mutual trust between nurses and patients will increase acceptance of positive and negative feelings between nurses and patients, and nurses

must accept patients' feelings and understand their behavior (23). Nurses providing nursing care, among others, must be based on human values, be able to increase sensitivity to themselves and others, build trusting relationships, understand the expansion of clients emotionally and intellectually, and create an internal and external environment that influences individual health and disease. Therefore, caring behavior must grow from within the nurse and come from the nurse's deepest heart and caring not only shows what the nurse does which is a physical action, but also reflects the sincerity of the nurse in providing nursing care to the patient, and all of this is done on behalf of the patient, basis of devotion to God as a form of worship. ASWAJA An Nahdliyah-based caring originates from Islamic caring which has 4 dimensions, namely God's caring for humans, humans caring for themselves, human caring for other humans, and human caring for the natural environment, where God's caring influences the other three types of caring (24).

CONCLUSION

Caring training based on ASWAJA An Nahdliyah has a significant effect on performance in patient safety goals, especially on the goals of correctly identifying patients, reducing the risk of infection related to health services, and reducing the risk of patient falls. Caring training based on ASWAJA AN Nahdliyah also influences the quality of nursing services and patient satisfaction.

Acknowledgments

The authors thank the nurses and patients who have agreed to be respondents. Acknowledgments are expressed to Nahdlatul Ulama University Surabaya in terms of research funding.

Declaration of Conflicting Interest

The authors have consented and have no conflicting interests.

Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya grant number: 161.2.20/UNUSA/Adm-LPPM/III/2021

REFERENCES

1. WHO. World Health Statistics 2017: Monitoring Health For The SDGs. 2017.
2. Najihah. Patient Safety Culture and Patient Safety Incidents in Hospitals: Literatur Review. *Islamic J O F*. 2018;3:1-8.
3. Kroening HL, Kerr B, Bruce J, Yardley I. Patient complaints as predictors of patient safety incidents. *Patient Exp J*. 2015;2(1):94-101.
4. Lombogia A, Rottie J, Karundeng M. The relationship between behavior and the ability of nurses to carry out patient safety in the acute room of the emergency room at Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Nursing e-Journal*. 2016;4(2):1-8.
5. Sukesu I, Soeharto S, Ahsan. Analysis of Factors Associated with Nurse Performance Implementing Patient Safety. 2015;6:34-42.
6. Wahyudi, Sutria E, Ashar MU, Syisnawati. Factors Associated with Caring Behavior of Nurses in the Internal Medicine Room. *J Islamic Nursing*. 2017;2(2):82-92.
7. Ilkafah, Harniah. Nurse caring behavior with patient satisfaction in the inpatient room of the Private Care Center RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *ejournal.umm.ac.id/index.php/keperawatan/issue/view*. 2017;8(2):138-146.
8. Nursalam. *Nursing Management Professional Nursing Application and Practice*. 5th edition. Jakarta: Salemba Medika; 2015.
9. Depkes RI. *Guidelines for Quality Indicators of Clinical Nursing Services in Health Facilities*. Jakarta: Directorate of Nursing Service Development; 2008.
10. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga. *Adequacy of Sample Size in Health Studies*. Wiley Editor. 1990.
11. Dubois CA, D'Amour D, Pomey MP, Girard F, Brault I. Conceptualizing performance of nursing care as a prerequisite for better measurement: A systematic and interpretive review. *BMC Nurs*. 2013;12:7.
12. Surbakti S, Novieastari E, Nuraini T. Caring efficacy to improve nurses' caring behavior. *Enferm Clin*. 2019;29:698-702.

EFFECTIVENESS OF ASWAJA AN NAHDLIYAH-BASED

13. Darawad MW, Abu Feddeh S, Saleh AM. Factors affecting the caring performance of newly graduated Nurses working in critical care units. *Int J Nurs Pract.* 2022;28(2):e13047.
14. Fawzi A, Saifulah D, Kusumawati PD. Nurse Caring Behavior Analysis in Term of Performance and Workload Satisfaction of Lavalette Malang Hospital. *STRADA J.* 2021;10(1):1363-1368.
15. Surbakti S, Novieastari E, Nuraini T. Caring efficacy to improve nurses' caring behavior. *Enferm Clin.* 2019;29:698-702.
16. Tonges M, Ray JKS. Translating Caring Theory. *J Nursing Administration.* 2011;41:374-381.
17. Depkes Republik Indonesia. Law Number 36 of 2014 concerning health workers. 2014.
18. Sugiarto A, Tantri AR, Manggala SK, Peddyandhari FS, Auerkari AN, Fabiola T, et al. The role of simulation-based training to improve team performance in implementing one-hour sepsis bundle: A randomized trial. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care.* 2022;26(4):463-468.
19. Oddveig B, Aaberg R. Interprofessional Teamwork in Hospital Units. 2022.
20. Amidos J. Caring Concept in Nursing: Jean Watson Theory Approach. 2020.
21. Abdurrouf Muh, Nursalam, Purwaningsih. The Islamic Caring Model for Increasing Patient Satisfaction. *J Ners.* 2013;8(1):153-164.
22. Fadhillah H, Nursalam N, Mustikasari M. Development of nurse performance model based on knowledge management: Seci with caring approach to quality of nursing services in hospital. *Systematic Rev Pharmacy.* 2020;11(6):1090-1094.
23. Pajnikihar M, Štiglic G, Vrbnjak D. The concept of Watson's carative factors in nursing and their (dis) harmony with patient satisfaction. *PeerJ.* 2017;5:e2940.
24. Sadat-Hoseini AS, Abdoul-Hosein, Khosropanah. Comparing the Concept of Caring in Islamic Perspective with Watson and Parse's Nursing Theories. 2017.

Tumores de ovario: evaluación del estatus ganglionar mediante el uso de azul patente. Experiencia en Venezuela

Ovarian tumors: Evaluation of node status using patent blue. Experience in Venezuela

Johatson Freytez Tovar^{1a}, Franco Calderaro Di Ruggiero^{2b}, Viviana García Azuaje^{3a}

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario (CEO) es causante de una alta tasa de mortalidad a nivel mundial, siendo diagnosticado en un alto porcentaje en estadios avanzados. La cirugía citorrreductora continúa siendo el tratamiento estándar donde se incluye la linfadenectomía paraaórtica infrarrenal y pélvica iliaco obturatriz, con el propósito de reseca toda enfermedad macroscópica visible y todo ganglio retroperitoneal con posibilidad de enfermedad metastásica. No obstante, la linfadenectomía acarrea gran morbilidad y alta tasa de complicaciones como: lesión vascular, hemorragia intraoperatoria, lesión de nervios, linfocele, linfedema, mayor tasa de transfusiones sanguíneas y prolongación del tiempo quirúrgico, resultando en mayor estancia hospitalaria, retraso en el inicio de terapia adyuvante y disminución en la calidad de vida. Hoy en día, se conoce que este procedimiento no se asocia significativamente

a mejor pronóstico aun en pacientes con cáncer de ovario en estadio inicial. En aras de disminuir las complicaciones al mismo tiempo de conocer el estatus ganglionar, se ha probado la biopsia de ganglio centinela. En Venezuela, en el Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Guerra y Calderaro (2021) realizaron y publicaron la primera experiencia en esa técnica, con una tasa de detección de 92,9 %, sensibilidad y especificidad del 100 %, adoptándose dicha técnica como protocolo, por ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar y así, eventualmente permitir sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Tumores de ovario, azul patente, ganglio centinela, ultraestadiaje.

SUMMARY

Epithelial ovarian cancer (CEO) is the cause of a high mortality rate worldwide, being diagnosed in a high percentage in advanced stages. Cytoreductive

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.14>

ORCID: 0000-0002-6643-3146¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0003-4418-8327³

Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

^aGinecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto al Servicio de Ginecología Oncológica, del SOH-IVSS, de la UCV.

Recibido: 15 de febrero 2023

Aceptado: 28 de febrero 2023

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

Autor de Correspondencia: Dr. Johatson R. Freytez Tovar. Servicio de Ginecología Oncológica, del "Servicio Oncológico Hospitalario" – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Lairret, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0424.2527070. E-mail: dr.jrft@hotmail.com

surgery continues to be the standard treatment, which includes infrarenal para-aortic lymphadenectomy and obturator iliac pelvic lymphadenectomy, to resect all grossly visible disease and all retroperitoneal lymph nodes with the possibility of metastatic disease. However, lymphadenectomy carries great morbidity and a high rate of complications such as vascular injury, intraoperative bleeding, nerve injury, lymphocele, lymphedema, higher rate of blood transfusions and prolongation of surgical time, resulting in a longer hospital stay, delayed start of adjuvant therapy and decreased quality of life. Today, it is known that this procedure is not significantly associated with a better prognosis even in patients with early-stage ovarian cancer. To reduce complications while knowing the lymph node status, a sentinel lymph node biopsy has been proposed. In Venezuela, in the Oncological Gynecology Service of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Institute of Social Security, Guerra and Calderaro (2021) were the first to experience and published this technique, with a detection rate of 92.9 %, sensitivity and specificity of 100 %, adopting this technique as a protocol in our center because it is an effective tool to provide reliable information on the lymph node status and thus, eventually allowing systematic lymphadenectomy to be substituted in this group of patients.

Keywords: Ovarian tumors, patent blue, sentinel lymph node, ultrastaging.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los cánceres ginecológicos, las neoplasias malignas originadas en los ovarios son causantes de una alta tasa de mortalidad a nivel mundial (1). Su presentación insidiosa y sintomatología inespecífica hace que un alto porcentaje de mujeres sean diagnosticadas en estadios avanzados (2). Mundialmente, se reconoce el cáncer de ovario como la tercera causa en prevalencia en los países desarrollados. Según informes estadísticos para el cáncer en el 2019 se estimaron 22 530 nuevos casos y 13 980 muertes por dicha causa en Estados Unidos de América, ubicándolo en la quinta causa más común de mortalidad por cáncer en la mujer, con una supervivencia a los 5 años de 46,5 % (3,4). En Venezuela, según la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a través de la fuente del *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN - GCO 2018) ocupa el tercer lugar en cáncer ginecológico, con una incidencia de 6,6 por cada

100 000 habitantes y una tasa de mortalidad del 3,8 (5).

De acuerdo con su origen, el cáncer epitelial de ovario (CEO) se presenta con mayor frecuencia (85 %-90 %), siendo de baja prevalencia los de origen germinal y de los cordones sexuales, así como los originados del estroma ovárico (6). Se reconoce que el riesgo de desarrollar CEO disminuye de un 30 %-60 % con la gestación temprana y primer parto en menores de 25 años, uso de anticonceptivos orales y lactancia materna (7-9). Por otra parte, su incidencia aumenta con la nuliparidad o primera gestación posterior a los 35 años de edad, uso de terapia de reemplazo hormonal en postmenopáusica y enfermedad inflamatoria pélvica (10,11). De igual forma, se ha reportado el riesgo aumentado de desarrollar tumores atípicamente proliferativos (también conocidos como tumores epiteliales *borderline*), en pacientes a las que se les ha realizado estimulación ovárica para posterior fertilización *in vitro* (12). El hábito tabáquico ha sido descrito como factor de riesgo para el desarrollo de carcinomas mucinosos, pero se ha observado una disminución del riesgo para aquellos subtipos de células claras (13). Por otra parte, la obesidad no parece estar asociada con los cánceres de ovario más agresivos (14). La incidencia de esta patología incrementa con la edad, presentándose con mayor prevalencia entre los 60-70 años, presentando la mayoría de las pacientes estadios avanzados al momento del diagnóstico (más del 70 %) (7). Dentro de los factores de riesgo hereditarios que se han asociado el CEO resaltan: antecedente de cáncer de ovario familiar con mutaciones en los genes BRCA 1 (39 %-46 %) y BRCA 2 (10-20 %) (Síndrome hereditario cáncer mama-ovario) y familiares afectados por el síndrome de Lynch II (síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico), ambos asociados con inicio temprano de la enfermedad (15-17).

Por lo general el CEO tiene tres vías de diseminación: 1) transcelómica o exfoliativa, que sigue su curso desde el anexo uterino afectado hacia la corredera parietocólica derecha en sentido de las agujas del reloj, hasta llegar a las cúpulas diafragmáticas y corredera parietocólica izquierda, generando embolismos angiolímfáticos que conllevan al acúmulo de líquido peritoneal dentro del abdomen (ascitis); 2) linfática la

cual se proyecta a través de los ligamentos infundibulopélvicos hacia la región para-aórtica, lo que resulta en compromiso ganglionar de dicha área aun en estadios iniciales y del ligamento tubo ovárico hacia la región pélvica de los iliacos externos y comunes; por último 3) hematógena, una ruta tardía que representa el curso final de la enfermedad con desarrollo de metástasis intraparenquimatosas, principalmente de hígado, bazo, pulmón y tejido óseo, siendo este último muy infrecuente (18).

El compromiso linfático de la región pélvica y para-aórtica, ha sido de importancia en los últimos años en el tratamiento quirúrgico del CEO. La linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica sigue siendo la recomendación estándar en el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario, esta a su vez se encuentra relacionada con una alta tasa de morbilidad, mayor tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria (19-22). Dado a esto, se ha tratado de modificar la linfadenectomía sistemática por técnicas menos invasivas, que de igual forma nos permitan evaluar el estatus ganglionar y así documentar la presencia o no de compromiso linfático pélvico y para-aórtico, como la biopsia del ganglio centinela (23).

Inicialmente se describe como ganglio centinela (GC), el primer ganglio de red linfática que recibe drenaje desde el tumor, protegiendo el área ganglionar regional, siendo éste quien tiene la mayor posibilidad de recibir las metástasis por vía linfática en primera estancia, si el GC se encuentra libre de metástasis, el resto de los ganglios también lo estará (24-26). Por otra parte, Cabanas (27), fue el autor del primer reporte de la existencia de un “centro linfático específico” (ganglio centinela) y al mismo tiempo combinar los conceptos de flujo linfático regional y la identificación selectiva de ganglios regionales en la técnica del mapeo linfático moderno, en su trabajo con cáncer de pene, sugiriendo que solo los pacientes con GC positivos para metástasis, ameritaban linfadenectomía sistemática. Más tarde, la definición de GC se extendió a cualquier ganglio linfático que reciba drenaje directamente del tumor. Cuando hay más de una vía linfática desde el tumor primario, cada primer ganglio a lo largo de cada canal linfático individual es un GC (28).

En el área de la ginecología oncológica, en aras de reducir la morbilidad asociada a la

linfadenectomía, el mapeo linfático del ganglio centinela ha sido utilizado y recomendando como técnica estándar en la evaluación del estatus ganglionar en la mayoría de los cánceres (29-33). En las últimas décadas, diversos autores han realizado estudios proponiendo la biopsia de GC en el cáncer de ovario temprano (precoz), con el propósito de omitir la linfadenectomía sistemática pélvica y para-aórtica, y al mismo tiempo dar la seguridad de la evaluación adecuada del estatus ganglionar. La mayoría de los estudios se han caracterizado por pequeño número de pacientes y una amplia cantidad de técnicas recomendadas, siendo el caso del uso de diversos trazadores de manera individual como: colorantes azules (azul patente, azul de isosulfan y azul de metileno), radioisótopos (Tecnecio 99), fluoróforos (verde de indocianina) y trazadores híbridos (combinación de colorante con radioisótopo), dado a esta variabilidad, no se ha podido estandarizar el procedimiento para la realización de estudios multicéntricos, que recomienden la biopsia de GC (34-45). No obstante, en el manejo del cáncer de ovario en estadios avanzados, la biopsia del GC podría no proveer valor; sin embargo, ésta puede considerarse ideal en el manejo de la enfermedad temprana, de allí la importancia y relevancia de la investigación para determinar la tasa de detección de ganglio centinela en el mapeo linfático de tumores de ovarios.

HISTORIA DEL GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

La detección del ganglio centinela en la sala de operaciones brinda la posibilidad de mejorar el tratamiento de las pacientes con cáncer ginecológico, gracias a la identificación de las metástasis ganglionares, que permitirán tomar decisiones para reducir la morbilidad de los procedimientos quirúrgicos. La anatomía de la pelvis ha sido estudiada de manera minuciosa a través de los años, por lo que el conocimiento sus múltiples estructuras y la relación estrecha que guarda con los órganos pélvicos, son la piedra angular en el tratamiento quirúrgico de las principales patologías oncológicas (46).

Los primeros intentos de evaluar el drenaje linfático pélvico se remontan a los inicios del siglo XX, en la experiencia los ginecólogos franceses Leveuf y Godard (24), que lo denominaron como

“ganglio linfático principal”. Posteriormente, Gould y col. (25) demuestran su presencia en pacientes con cáncer de parótida. Inicialmente, Morton y col. (26) describieron como ganglio centinela (GC) el primer ganglio de red linfática que recibe drenaje desde el tumor, protegiendo el área ganglionar regional. Por otra parte, el primer reporte de la existencia de un “centro linfático específico” (ganglio centinela) se atribuye a Cabanas (27) quien lo describió en cáncer de pene. Más tarde, la definición de GC se extendió a cualquier ganglio linfático que reciba drenaje directamente del tumor (28).

A pesar que Piver y col. (47) establecen la importancia de conocer el estatus ganglionar basado en los resultados de metástasis subclínicas en el cáncer de ovario estadio I y II, para establecer la etapa definitiva de la enfermedad, en pacientes con estadios avanzados, no se ha aclarado si la extirpación de los ganglios afectados y la disección profiláctica de los ganglios linfáticos retroperitoneales, mejoran la supervivencia (48). El drenaje linfático del ovario por lo general ocurre a lo largo de los vasos ováricos. Eichner y Bove (49), con la inyección de un medio de contraste con método *in vivo*, demostraron que al obstruir el ligamento infundíbulo-pélvico, el flujo linfático toma una ruta alternativa a través de la serosa uterina, y del ligamento uterosacro, hacia los ganglios linfáticos hipogástricos. La obstrucción tanto de los ligamentos infundíbulo-pélvicos como de los útero-ováricos, desvía el flujo de la linfa lateralmente a lo largo del ligamento redondo, a la cadena ilíaca externa.

Bergman (50), describió con base a los resultados de 86 casos de autopsias que, las metástasis para-aórticas, son el resultado secundario de la propagación retrógrada de las células cancerosas, después del establecimiento de metástasis a nivel pélvico.

Por otra parte, Feldman y Knapp (51), demostraron que el drenaje linfático del peritoneo especialmente que cubre el diafragma, es otra vía importante para la diseminación de metástasis en el cáncer de ovario. No obstante, Chen y Lee (52) realizaron biopsias selectivas pélvicas y para-aórticas en 61 pacientes con carcinoma de ovario en estadio clínico I-IV. Ellos encontraron que 7 de 23 (30,4 %) casos de metástasis para-aórticas, no tenían asociación con metástasis pélvicas,

9 pacientes que tenían metástasis pélvicas no presentaban metástasis para-aórticas, quedando demostrado que la diseminación metastásica en el cáncer de ovario hacia el área para-aórtica, ocurre principalmente a través de los ligamentos infundibulopélvicos.

Burghardt y col. (53) realizaron 123 linfadenectomías pélvicas en pacientes con carcinoma de ovario, pudiendo evidenciar que el sitio más frecuente de metástasis se correspondía a la fosa obturatriz (ganglio obturador). De 29 pacientes que fueron sometidas a linfadenectomía, incluidas la para-aórtica inframesentérica, 12 tenían metástasis en dicha región y todas ellas tenían 12 metástasis pélvicas. Sugirieron que la región pélvica es el principal sitio de metástasis a los ganglios linfáticos y que puede propagarse a los ganglios para-aórticos solo después de haber hecho metástasis a los ganglios pélvicos.

La primera descripción del GC en ovario corresponde a Vanneville y col. (34), quienes reportaron mediante linfocintigrafía planar en el estudio de 14 pacientes (8 pre-menopáusicas y 6 post-menopáusicas), con tumores de ovarios benignos llevadas a mesa operatoria por medio de laparoscopia, que tras la administración de Tecnecio 99 marcado (Tc-99m) como trazador combinado con sulfuro de renio coloide en el meso-ovario, se obtuvo una tasa de detección de 85,7 %, con el 67 % de los ganglios centinelas localizados en la región pélvica y para-aórtica, evidenciando que el 33 % tenía ganglios centinelas de manera única en la región para-aórtica. Dado a la muestra estudiada se concluye que, después de la menopausia, el flujo linfático disminuye y su drenaje es esencialmente hacia la región para-aórtica.

Negishal y col. (35), realizaron un estudio aleatorizado en 150 pacientes con cáncer de ovario en estadio temprano, usando carbón activado inyectado en la corteza ovárica. A un brazo de 150 pacientes con carcinoma epitelial de ovario estadio clínico I y II, le fue realizada disección retroperitoneal de las áreas pélvica y para-aórtica, estudiando la relación entre la incidencia, localización de las metástasis, características clínicas e histológicas. Se evaluó a 11 mujeres 10 con tumores endometriales y una con tumor de trompas de Falopio. Se realizó laparotomía, y a los diez minutos posteriores a la administración

del carbón activado, se exploraron los espacios retroperitoneales y se corroboró la absorción de este dentro de los ganglios linfáticos pélvicos y para-aórticos, hasta el nivel de la vena renal. Se demostró que la incidencia de metástasis por estadio fue de 6,5 % (8/123) en estadio I y 40,7 % (11/27) en estadio II. De las 19 pacientes con metástasis ganglionar, 14 presentaban únicamente metástasis en la región para-aórtica, 2 solo en la pélvica y 3 en ambas ubicaciones. La metástasis ipsilateral se evidenció en 12 (63 %) pacientes y en 5 (26 %), se pudo observar bilateralidad, no obstante, en 2 (11 %), se evidenció metástasis en el ovario neoplásico contralateral. La citología peritoneal positiva fue correlacionada con metástasis de ganglios linfáticos, con significancia estadística ($p < 0,05$). En el grupo de GC, los canalículos linfáticos a lo largo de los vasos ováricos fueron identificados en todos los ovarios inyectados, de igual forma el carbón fue detectado en los ganglios de todas las pacientes. Las localizaciones de estos nodos incluyeron la región para-aórtica en todas las pacientes, ilíaco común en tres, e ilíaco externo en uno, concluyendo que los ganglios para-aórticos es el sitio primario de metástasis en el cáncer de ovario (35).

Por otra parte, Nyberg y col. (36,37), evaluaron 16 pacientes con cáncer de ovario mediante técnica de trazador combinado (0.8 mL de Tc-99m + 2 mL de colorante azul), mediante laparotomía, infiltrando el hilio ovárico (8 derechos y 8 izquierdos) y posterior a 10 minutos, se exploraron las regiones pélvicas y para-aórticas retroperitoneales con gamma sonda ubicando el ganglio caliente y/o el teñido de azul. Se pudo identificar de 1-3 GC por paciente, obteniendo una tasa de detección general de 94 % (15/16). Los 30 GC estaban localizados en la región para-aórtica, con 64 % de los GC del ovario izquierdo (9 de 14) por encima de la arteria mesentérica inferior y 15 de 16 GC de ovario derecho (94 %) se encontraban a nivel de la arteria mesentérica inferior ($p = 0,001$). No se reportó bilateralidad en ninguno de los casos. Se pudo concluir que la técnica combinada de inyección intraoperatoria con radioisótopos y el colorante azul, es lo suficientemente rápido para lograr identificar el GC del ovario.

Posteriormente, Kleppe y col. (40), determinaron la viabilidad del GC en el cáncer de

ovario inyectando trazador combinado Tc-99m + colorante azul (0,5 mL + 2 mL, respectivamente), en los ligamentos propios y suspensorios del ovario con el propósito de establecer si el procedimiento era seguro para los trabajadores de salud. Incluyeron 21 pacientes con alto riesgo de presentar lesión ovárica maligna y se identificó al menos 1 GC en todas las pacientes con la gamma sonda. Luego se midió la exposición a la radiación profesional. Se detectaron GC en regiones para-aórticas y para-cavo solo en el 67 % de las pacientes, el 9 % de los GC fueron identificados solo en la región pélvica y en ambas regiones se lograron identificar GC en el 24 % de los casos. Todos menos 2 GC se encontraron en el lado ipsilateral. En 6 pacientes que se sometieron a exploración retroperitoneal, 1-4 GC fueron identificados usando la gamma sonda. Los GC teñidos de azul fueron observados en 2 pacientes. Se detectaron GC positivos en un paciente con metástasis a los ganglios linfáticos. La cantidad de exposición a la radiación del cirujano, la enfermera y el patólogo, no excedieron el límite de seguridad. La identificación del GC en todos los casos, sugiere que el procedimiento es factible y prometedor confirmando una tasa de detección del 100 % y mostrándose como un procedimiento seguro para el personal de salud involucrado.

La administración de trazadores fluorescentes como el verde de indocianina, también ha sido probada en el mapeo del GC en cáncer de ovario precoz. Angelucci y col. (38), realizaron un estudio piloto con el propósito de probar la factibilidad del mapeo del GC en 5 pacientes con cáncer de ovario precoz, mediante laparoscopia. Se inyectó 0.5-1 mL de verde de indocianina (concentración 125 mg/mL) el hilio ovárico ipsilateral al tumor ovárico, obteniéndose la detección del GC a los 2 minutos posterior a la administración del trazador. En 3 pacientes (66 %), se obtuvo GC en la región de la arteria ilíaca común y 2 (34 %), pacientes presentaron GC en la región para cava. Todos los GC fueron detectados ipsilateral al lugar de inyección y solo 2 pacientes mostraron adicionalmente un segundo GC en región pre-aórtica y otro en la región inframesentérica. Se obtuvo 100 % de detección a los 2 minutos posteriores a la administración del trazador, sin reportes de efectos adversos.

Hassanzadeh y col. (39), evaluaron 35 pacientes mediante laparotomía con masas

ováricas sospechosas, utilizando trazador combinado Tc-99m + colorante azul, en solo 4 pacientes, y 31 pacientes verde de indocianina como trazador único. El lugar de inyección fue 10 pacientes en la corteza ovárica y 25 en el ligamento propio del ovario. Pasado los 10 minutos desde la instilación del trazador, se realizó escisión del tumor ovárico y posterior corte congelado, en aquellos con resultados de malignidad, se ubicó el GC con gammasonda y se realizó linfadenectomía estándar. Caso contrario, es decir en tumores benignos o atípicamente proliferativos, no se realizó linfadenectomía. En el postoperatorio inmediato las pacientes fueron llevadas a linfocentellografía planar de abdomen y pelvis, obteniendo que solo en 4 pacientes del grupo donde el trazador se administró en la corteza ovárica, fue posible localizar el GC (tasa de detección 40 %). Por su parte en el grupo al cual se les administró el trazador en el ligamento propio del ovario, al menos 1 GC fue obtenido en la región para-aórtica, de 21 pacientes, 2 solamente en área pélvica y 2 en ambas áreas (tasas de detección 84 %). Se concluye que el drenaje de los tumores de ovarios ocurre principalmente hacia la región para-aórtica (84 %), seguido por la región pélvica (8 %) y en ambas regiones se pudo evidenciar en el 8 % de los casos. Solo 3 pacientes tenían GC metastásico, confirniéndole a la técnica 0 (cero) casos de falsos negativos.

En los últimos años se ha avanzado en la realización del mapeo linfático del GC; es así como Buda y col. (41), evaluaron en 10 pacientes con sospecha de tumor maligno de ovario, tras la inyección de verde de indocianina 0.5-1 mL (concentración 125 mg/mL), dorsal y ventral al ligamento propio del ovario, y observaron con luz infrarroja en tiempo real hasta obtener el marcaje de al menos 1 GC. Se evidenció que 27 % de los GC estaban ubicados sobre la arteria mesentérica inferior, 53 % debajo de la arteria mesentérica inferior y solo el 30 % se ubicaron en la región pélvica, la tasa de detección fue de 90 %. Solo se reportó 1 lesión incidental superficial de la vena cava, que fue suturada por laparoscopia, concluyendo que el mapeo del GC con verde de indocianina, parece ser una técnica factible y reproducible en el manejo de cáncer de ovario precoz.

Nyberg y col. (36), realizaron una serie de 20 pacientes con tumores de ovarios mediante

laparotomía con trazador combinado Tc-99m + colorante azul, inyectado debajo de la serosa peritoneal en la unión del tumor con el ligamento suspensorio del ovario. Si el corte congelado del tumor era reportado como maligno, se realizaba la linfadenectomía sistemática. Solo 11 pacientes tenían tumor ovárico derecho, 7 izquierdos y 2 bilaterales de los cuales se obtuvieron en cada uno una media de 2 GC (rango de 1-3), 60 % de todos los GC fueron localizados en la región para-aórtica únicamente, 10 % solo tuvo GC en la región pélvica y el 30 % presentó GC en ambas regiones. La tasa de detección fue 100 % a los 10 minutos posteriores a la administración del trazador, sugiriéndose la biopsia del GC como una técnica factible cuya veracidad debería ser evaluada en ensayos clínicos multicéntricos. Por su parte Speth y col. (42) compararon las imágenes de sonda-γ intraoperatorias y SPECT/TC posoperatorias en la detección de ganglios centinela relacionados con el ovario. Estudiaron en 8 pacientes con cáncer de ovario o de endometrio, después de una linfadenectomía de estadificación que incluía la resección de los GC relacionados con el ovario. El SPECT/CT identificó puntos calientes en 4 pacientes en los sitios donde se resecaron los GC. En 6 pacientes se encontraron sitios adicionales, principalmente en la región pélvica.

Es así como Lago y col. (43) inician un estudio piloto *SENTinel lymph node Technique in Ovarian cancer* (SENTOV), combinando Tc-99m + verde de indocianina, inyectados de forma subperitoneal y posterior a 15 minutos, revisión con gamma cámara, localización con gamma sonda y disección del GC en regiones para-aórticas y pélvica, aunado a cirugía estadiadora de ovario en 10 pacientes. La edad promedio fue 45 ± 13.3 años, el índice de masa corporal (IMC), fue 24.9 ± 49 kg/m², solo 3 pacientes fueron llevados a técnica laparoscópica y 7 a laparotomía. En 7 casos el trazador combinado fue inyectado en el ligamento ovárico. La inyección en el ligamento infundibulopélvico fue llevada a cabo en todos los casos, en 8 casos unilateralmente y en 2 casos bilateral. No se evidenció reacción adversa medicamentosa. La tasa de detección a los 30 minutos fue 100 %. El GC fue detectado en 10 pacientes con gamma sonda y en 9 pacientes con cámara fluorescente para verde de indocianina. La tasa de detección en región pélvica fue 87,4 % (7/8) y región para-aórtica 70 % (7/10). El número

promedio del GC fue $2,55 \pm 1,6$ (rango de 1-6), pélvicos $1,86 \pm 1,35$ (rango de 0-4) y para-aórticos $1,5 \pm 1,41$ (rango de 0-4). El tiempo medio desde la inyección hasta la resección del GC fue de 25-120 minutos. 6 casos fueron de histología serosa, uno endometriode y 3 células claras. 20 % de estos fueron de bajo grado y el 80 % de alto grado. El rango de ganglios linfáticos disecados fue: pélvico 12-30 y para-aórticos 9-34. El estadio final según *The International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) fue: 1 caso IA, 5 casos IC y 1 casos IIA, por último 2 pacientes se concluyeron como IIIA1, debido a metástasis a ganglios linfáticos, uno de ellos con CG en pelvis y otro en ganglio no centinela en región para-aórtica. Por otra parte, 1 paciente fue posteriormente estudiada como IIIA2 por la presencia de enfermedad microscópica en omento. La localización de los GC para-aórticos fue vista en 12,5 % de los casos, pélvicos 25 % y en ambas regiones 62,5 %.

La experiencia en Venezuela en la determinación de GC en tumores de ovario, ha sido por primera vez realizada, evaluada y publicada por Guerra y Calderaro (54), en 28 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario, a las que se les realizó laparotomía ginecológica, inyectando azul de isosulfan subperitoneal medial y lateral en los ligamentos del ovario afectado, y en el infundíbulo pélvico del mismo, con visualización del GC en el retroperitoneo de la región pélvica y paraaórtica, 15 minutos posterior a la inyección del colorante, donde se logró identificar 64 GC en total, para un promedio de 2,3 GC por paciente. Del total de pacientes en dicho estudio se pudo detectar GC en 26/28 (92,9 %) de los casos. La tasa de detección del GC en la región para-aórtica exclusivamente fue 26/64 (40,6 %), sólo en la región pélvica 22/64 (34,4 %), y en ambas regiones 16/64 (25 %). La sensibilidad y especificidad del GC fue del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos, con un Valor Predictivo Negativo y Valor Predictivo Positivo (VPP) del 100 %, Efectividad del 100 % y Error diagnóstico de 0 %. No hubo complicaciones relacionadas con el procedimiento, por lo que pudieron concluir, que la técnica de infiltración de azul de isosulfan subperitoneal es efectiva en detectar GC y a su vez, es útil en la identificación de metástasis ganglionares en biopsias peroperatorias, pudiendo además ser una herramienta eficaz para proporcionar información confiable sobre el estado ganglionar

y así, eventualmente, permitiendo sustituir la linfadenectomía sistemática en este grupo de pacientes.

CONDICIONES PARA LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

La teoría del ganglio centinela (GC), ha sido fundamentada y comprobada a lo largo de la historia. La misma está basada en la hipótesis de que el drenaje linfático de los tumores malignos sigue un patrón ordenado y predecible hacia la zona linfática regional primaria, como consecuencia, el ganglio que en primer lugar recibe la linfa, será el primero en contener células neoplásicas, a su vez, de este ganglio las células partirán a los demás ganglios de la zona. En teoría, el estado histológico de este primer ganglio de relevo predice el estado histológico de los demás (55-57).

Para que la biopsia del ganglio centinela sea clínicamente factible y segura, se deben cumplir ciertas condiciones:

1. El tumor primario debería ser relativamente fácil de identificar para inyectar el trazador.
2. El drenaje linfático del tumor primario puede ser predicho.
3. Existencia de métodos confiables y precisos, para la evaluación histopatológica de los GC.
4. Los GC pueden ser localizados y disecados sin presentar mayor riesgo que la propia linfadenectomía.
5. El depender del método del GC y omitir la linfadenectomía completa, no debería conllevar a mayor riesgo a las pacientes, que la linfadenectomía y sus posibles efectos secundarios como riesgo de recurrencia en el caso de GC falso negativo (58).

Por otra parte, tanto la biopsia del GC y los otros ganglios linfáticos regionales, deben ser evaluadas por separado y al mismo tiempo, determinar y comparar el estatus ganglionar de acuerdo a la presencia o ausencia de metástasis, para esto es necesario la aplicación de ciertas fórmulas estadísticas que permitan su posterior interpretación. La principal característica de un

trazador ideal debe ser su capacidad para lograr detección del GC, es por eso por lo que la tasa de detección usualmente se refiere a una proporción de pacientes en los cuales la identificación del GC es exitosa mediante el estudio de la factibilidad del método. De forma idónea el trazador debe detectar el GC en todas las pacientes a quien se le aplique, resultando en una tasa de detección del 100 %. Aunado a esto es necesario conocer que todo método posee un margen de error. Cuando un GC es reportado por estudio anatomopatológico como negativo para metástasis y por otra parte los ganglios linfáticos adyacentes en la misma estación ganglionar contienen metástasis, se dice que el GC presentó un resultado falso negativo. Es importante poder distinguir el concepto de resultado falso negativo, en relación con la de tasa de falso negativo, esta última es conocida como la probabilidad de tener metástasis en ganglios linfáticos no centinelas, conociendo que el resultado del GC es negativo. Su cálculo se genera de la división del número de falsos negativos entre todos los ganglios con resultado positivo (incluye tanto GC como no centinelas). Es por lo que esta tasa es una de las más importantes características, cuando se evalúa la seguridad de un método, en este caso la biopsia de GC. A menor valor, mayor seguridad del método para la paciente. Otro valor estadístico a tomar en cuenta es el cálculo del valor predictivo negativo (VPN), el cual se refiere a la probabilidad de que un resultado negativo, indique de manera correcta la ausencia de enfermedad, dándonos la seguridad de que este método es confiable (59).

TRAZADORES UTILIZADOS PARA LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

Múltiples trazadores se han utilizado para realizar el mapeo linfático y la identificación del GC, es lo que el trazador ideal debe cumplir con las siguientes características:

- Económico y de fácil uso para su inyección.
- Ser realmente absorbido por la red linfática y transportado a los ganglios, pero con una absorción mínima por el sistema venoso y capilar.
- Permanencia en el ganglio linfático lo suficiente para ser clínicamente detectado.

- Mínimo esparcimiento hacia las redes linfáticas superiores, para prevenir la disección innecesaria de nódulos linfáticos secundarios.
- Fácil de distinguir.
- Riesgo mínimo para la paciente.

Las propiedades de cada trazador van a depender de ciertas características, siendo la más importante el tamaño de la partícula, ya que usualmente afecta la captación por los canales linfáticos, la velocidad de transporte y el tiempo de retención dentro del ganglio linfático que recibe la linfa aferente (60). En la actualidad existen compuestos que se pueden utilizar de manera individual y otros de forma combinada para mejorar así su tasa de detección (60,61). Las características de los distintos tipos de trazadores se resumen en el Cuadro 1.

Los primeros trazadores utilizados para la detección del GC, fueron los colorantes azules (azul de isosulfan, azul patente y azul de metileno), su bajo costo, alta disponibilidad y seguridad para el equipo médico, los han hecho ideales para la mayoría de los estudios clínicos. Su pequeño tamaño (5-10 nm de diámetro) y bajo peso molecular, causa una rápida migración y alta tasa de difusión, debido al rápido transporte desde el lugar inyectado hasta el ganglio linfático centinela; sin embargo, su elevada difusión, produce poca retención en el ganglio a estudiar, es por esto que se inyectan de manera intraoperatoria. La corta ventana de tiempo para la detección puede causar problemas en pacientes obesas, ya que la mayoría de los GC, están ubicados en tejidos más profundos, lo que conlleva a mayor demanda de habilidad quirúrgica en el cirujano (60-62).

El azul de patente también conocido como colorante E131, es un isómero del azul de isosulfan con cualidades linfotrópicas similares y de mayor uso en Europa. Su fórmula química ($C_{27}H_{31}N_2O_7S_2Ca$) y bajo peso molecular (1 159,4 g/mol), lo hacen altamente soluble en agua, convirtiéndolo en un colorante ideal debido a que no posee actividad mutagénica del ácido desoxirribonucleico (ADN), baja toxicidad y amplia disponibilidad. Habitualmente es administrado por vía subcutánea, intradérmica o peritumoral, permitiendo identificar el GC en gran

Cuadro 1

Características de los tipos de trazadores más frecuentemente usados en el mapeo linfático. Excelente: ++++. Bueno: ++. Aceptable: +. *amerita más estudios clínicos

Tipo de trazador	Costo	Disponibilidad	Tiempo de inyección	Seguridad para el paciente	Seguridad para el personal de salud	Estudio preoperatorio imagenológico	Uso de equipo especial	Facilidad de detección	Efectividad en el uso clínico
Colorantes azules	+++	+++	++	++	+++	No	No	++	+
Radioisótopos	+	+	+	+	+	Si	Si	+	+++
Fluoróforos (verde de indocianina)	++	++	+++	+++	+++	No	Si	++	++*
Trazadores híbridos	+	+	++	+	+	Si	Si	+++	++*

Fuente: Nyberg y col. (36).

parte de los casos (63). El riesgo de presentar reacción alérgica posterior a su administración es mucho más bajo comparado con el azul de isosulfan, las reacciones adversas leves ocurren en el 0,9 % de los casos, mientras que las más severas como el shock anafiláctico, pueden ocurrir en el 0,07 % de los casos (64). Se ha descrito que el uso tanto de azul patente como azul de isosulfan, pueden causar lecturas falsamente bajas de la oximetría de pulso, esto se debe a que absorben la luz con longitudes de ondas cercana a los 660 nm y 940 nm, interfiriendo con el lector oximétrico de pulso. La administración de grandes cantidades puede producir coloración azul transitoria en cara y cuello de la paciente, así como la coloración azul verdosa de la orina por un par de días. Se han reportados casos de metahemoglobinemia (65).

En la actualidad en el manejo quirúrgico del cáncer de ovario, se mantiene estandarizada la linfadenectomía sistemática a ganglios pélvicos y para-aórticos (19-22). Dicho procedimiento acarrea una alta morbilidad que conlleva a una mayor prolongación del tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria y mayor tasa de transfusiones sanguíneas (66). Las complicaciones descritas de la linfadenectomía son: hemorragia, lesión de nervios (principalmente del nervio genitofemoral del nervio obturador), linfocele, ascitis quilosa, tromboembolismo venoso, Linfedema, este último puede estar presente hasta en el 30 % de las pacientes que son sometidas a linfadenectomía pélvica y para-aórtica (67,68).

El estudio histopatológico clásico, se considera el estándar de oro para la evaluación del GC, con el que se comparan todas las demás pruebas de diagnóstico. No solo puede diferenciar los GC metastásicos de los no metastásicos, sino que también se describe el tamaño, la ubicación y la invasión capsular de la metástasis. Los ganglios pequeños (de menos de 4 mm de diámetro), generalmente se envían en su totalidad, y los más grandes se seccionan en serie a intervalos de 2-3 mm a lo largo de su eje más largo, se incrustan en parafina y se tiñen con Hematoxilina y Eosina (H&E) y otros métodos de tinción (69,70). Las metástasis de los ganglios linfáticos se pueden dividir en macrometástasis (depósitos tumorales de más de 2 mm de diámetro), micrometástasis (depósitos tumorales de 0,2-2 mm de diámetro) y células tumorales aisladas (células individuales

o grupos aislados de células con un diámetro máximo de 0,2 mm o menos de 200 células en una sola sección histológica) (71).

Como la detección de micrometástasis y células tumorales aisladas son esenciales con respecto al pronóstico de la paciente, el corte se debe realizar a intervalos más cortos, si la evaluación patológica habitual es negativa para metástasis. Este examen histopatológico extendido, llamado ultraestadificación, implica el corte en serie a intervalos de 50-400 μm a través del GC y la aplicación de varios anticuerpos específicos de tumor mediante técnica de inmunohistoquímica (anti-citoqueratina AE1:AE3), para diagnosticar metástasis ocultas mejorando la precisión de la técnica del GC negativo, comparado al examen histopatológico convencional (70). El impacto de la enfermedad ganglionar de muy bajo volumen, especialmente el de las células tumorales sobre la supervivencia de la paciente y el tratamiento óptimo, es controversial en la mayoría de los cánceres (72,73).

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y ambispectivo en 50 pacientes con diagnóstico de tumor de ovario, que cumplieron con los criterios de inclusión, con el propósito de caracterizar el estatus ganglionar mediante técnica del ganglio centinela con azul patente, evaluadas y tratadas en el Servicio de Ginecología Oncológica (SGO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), en el período 2016-2021. Es importante resaltar que para esta investigación y a los fines de cumplir con los principios bioéticos establecidos que, cada paciente que formó parte de esta investigación firmó de conformidad el Consentimiento Informado, de manera voluntaria (74-76).

Criterios de inclusión: Presentar diagnóstico confirmado de tumor de ovario, por estudios de imagen (Ecografía, TC pelvis, RMN de pelvis) y Firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Antecedentes de cáncer y/o enfermedad actual en la esfera ginecológica y de las vías digestivas; Tratamiento previo con

radioterapia a la región abdominopélvica o que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia; Linfadenectomía paraaórtica y pélvica previa; Pacientes inoperables por causa médica; Alergias conocidas al azul de patente; Embarazo; No consentir el procedimiento.

PROTOCOLO DE SELECCIÓN Y APLICACIÓN DE BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN TUMORES DE OVARIO

Etapas 1: A las pacientes evaluadas en la consulta de triaje del SGO, del SOH, del IVSS, que presentaron tumoración de ovario, se les solicitaron los estudios de rutina y posteriormente se presentaron en Reunión de Servicio para la discusión del caso. Posteriormente a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio, se les planteó el procedimiento del GC y luego de la explicación, se le solicitó que firmaran el consentimiento informado. A las pacientes que aceptaron el procedimiento, se les llenó la ficha de recolección de datos correspondiente al instrumento de evaluación.

Etapas 2: Se procedió a realizar laparotomía ginecológica a través de incisión media, con abordaje de cavidad abdominal y verificación de hallazgos de reseabilidad, así como la identificación del ovario afectado, luego de forma preventiva se administró Hidrocortisona 500 mg endovenoso previo a la inyección de 2 mL de Azul Patente GS(MR) mediante una inyectora espinal descartable de 25 Gauge, en el ligamento útero-ovárico, tanto ventral como dorsalmente, aplicando 0,5 mL y en el ligamento infundíbulo-pélvico cerca del ovario y justo por debajo del peritoneo. Luego se esperó un lapso de 15 minutos posterior a la inyección del azul y se removió el tumor de ovario correspondiente, siendo enviado al Servicio de Anatomía Patológica para el corte congelado (biopsia peroperatoria). Pasado los 15 minutos, se procedió a la apertura del retroperitoneo para la búsqueda visual del GC (dado por la coloración azul del mismo), en la región paraaórtica, pélvica y obturatriz, y disección del mismo con maniobras romas y cortantes, registrando con precisión la zona específica donde el GC fue localizado. En el caso de no ser visualizado en ese tiempo, se consideró la identificación negativa del GC.

Acto seguido, se realizó el corte congelado del GC y del tumor de ovario. Si el resultado era reportado como positivo para malignidad, se ejecutaba el procedimiento estándar para el manejo del cáncer de ovario, que en la institución se conoce como cirugía estadiadora de ovario, el cual incluye histerectomía abdominal total, más salpingooforectomía contralateral, lavado peritoneal o toma de líquido ascítico, extirpación de lesiones macroscópicas, toma de múltiples muestras de superficie peritoneal (fondo de saco de Douglas, vesical, correderas parietocólicas, ambos hemidiafragmas), hígado, omentectomía infracólica, apendicetomía (si la histología corresponde a tumores mucinosos del ovario), y la linfadenectomía pélvica y paraaórtica infra-renal.

Si el corte congelado del ovario era reportado como benigno, se daba por finalizada la cirugía (previa identificación y extracción del GC). En el caso de tumores atípicamente proliferativos (borderline), la cirugía era la misma que para los tumores malignos, pero sin la linfadenectomía.

Etapa 3: Posteriormente, los resultados de la biopsia de los GC negativos para malignidad, pero con biopsia de ovario reportada como maligna,

se evaluaban bajo técnica de Ultraestadificación, mediante tinción Inmunohistoquímica con citoqueratina AE1/AE3 y se reportaron de acuerdo con su positividad de células tumorales aisladas (clúster de células con medidas <0,2 mm), micrometástasis (células tumorales >0,2 pero <2 mm) o macrometástasis (células tumorales >2 mm). Por último, con los resultados del estudio anatomopatológico definitivo y la ultraestadificación, se constató el estadio FIGO definitivo de las pacientes con cáncer de ovario y al mismo tiempo se evaluaron las distintas variables propuestas.

RESULTADOS

Durante el período junio 2016 hasta octubre de 2021, fueron admitidas en el SGO, del SOH del IVSS, 238 pacientes con diagnóstico de tumores de ovarios, de estas, solo 50 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión en el trabajo. Las características clínico-patológicas de las pacientes se encuentran resumidas en el Cuadro 2.

Cuadro 2
Características clínicopatológicas de las pacientes con tumores de ovario

CARACTERÍSTICAS	PROMEDIO	RANGO	
		Max	Min
EDAD (años)	49,12	18	71,0
MENARQUIA (años)	12,1	9	16,0
SEXARQUIA (años)	19,54	15	30,0
GESTAS (números)	1,78	-	2,0
PARAS (números)	0,82	-	3,0
ABORTOS (números)	0,5	-	2,0
CESÁREAS (números)	0,8	-	2,0
PREMENOPÁUSICA (números)	23,0	-	-
POSTMENOPÁUSICA (números)	27,0	-	-
IMC (kg/m ²)	28,56	18,11	38,3
NIVELES CA 125 (UI/mL)	68,26	0,25	607,6
NIVELES DE CAE (ng/mL)	4,02	0,15	20,20
RELACIÓN CA 125/ CAE	238,48	7,44	1 947
CA 19-9 (UI/mL)	26,41	2,0	67,9
ALFAFETOPROTEÍNA (ng/mL)	12,08	0,5	43,1
LDH (U/L)	329,5	161,0	498,0
BhCG (mQI/mL)	0,96	0,4	2,5
ASCITIS < 500 mL (números)	5,0		
ASCITIS > 500 mL (números)	45,0		
ALBÚMINA SÉRICA (g/dL)	3,89	2,8	4,9

TUMORES DE OVARIO

Del total de las pacientes, solo el 86 % refirió síntomas al momento del diagnóstico de la enfermedad. En la Figura 1 se representan los motivos de consulta de las pacientes donde el 50 % fue aumento del perímetro abdominal, siendo el menos frecuente el sangrado genital (2 %).

En la Figura 2, se representa la histogénesis de los tumores de ovarios, pudiéndose confirmar benignidad en 25/50 pacientes, lo que correspondió al 50 % de los casos. Por otra parte, 24/50 pacientes con tumores de ovarios fueron reportados en el corte congelado como positivos para malignidad, y posteriormente fueron confirmados en la biopsia

definitiva, representando el 48 % de la muestra. Se identificó un caso (1/50) como tumor borderline, lo que representó el 2 % del total de los casos.

En el 36 % de los casos estuvo presente el cistoadenoma mucinoso. No obstante, el cistoadenoma seroso, teratoma maduro, y endometrioma, representaron 24 %, 12 % y 8 % de los casos, respectivamente. Se evidenció a su vez que, el quiste de cuerpo lúteo hemorrágico, cistoadenofibroma seroso, teratoma monodérmico: struma ovarii, tecoma y fibroma, representaron cada uno el 4 % del total de los tumores benignos (Figura 3).

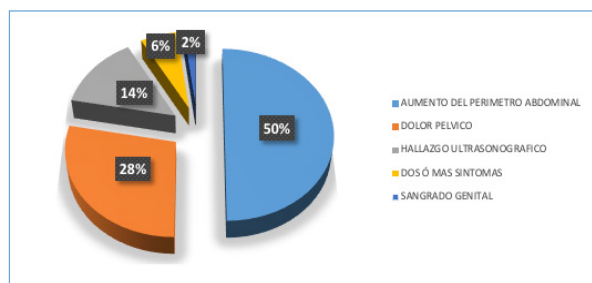


Figura 1. Motivos de consulta en las pacientes con tumores de ovario.

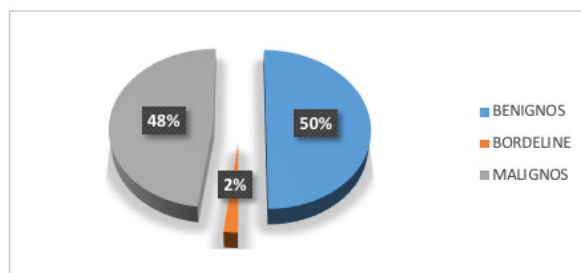


Figura 2. Clasificación de los tumores de ovario de acuerdo a su histología.

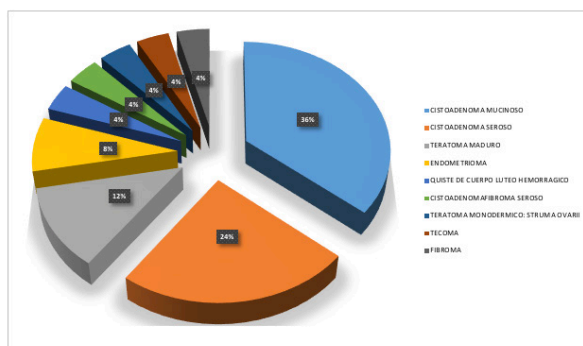


Figura 3. Clasificación histológica de los tumores de ovario benignos.

De los tumores malignos se evidenció que el carcinoma seroso de alto grado fue el mayormente predominante en el 25 % de los casos, y el adenocarcinoma de células claras, el menos frecuente con un 4,2 % de los casos. Estadio final de los tumores malignos, se evidencia que el estadio FIGO mayormente encontrado en la muestra analizada, fue el IIIC (29,16 %). Cuadros 3 y 4, respectivamente.

La identificación de los ganglios linfáticos centinela, se observó en 46/50 casos. En promedio se lograron detectar 1,8 GC por paciente. Solo en 4 casos no fueron identificados, dando una tasa de detección global de 92 %, como se evidencia en la Figura 4.

En el Cuadro 5, se describió el total de ganglios centinela (GC) detectados en el estudio,

Cuadro 3

Clasificación histológica de los tumores malignos

HISTOLOGÍA DE TUMORES MALIGNOS	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
SEROSO DE ALTO GRADO	6	25,0
ADENOCARCINOMA ENDOMETROIDE	5	20,8
ADENOCARCINOMA MUCINOSO	4	16,7
SEROSO DE BAJO GRADO	3	12,5
TUMOR DE CÉLULAS GRANULOSA		
ADULTOS	3	12,5
DISGERMINOMA	2	8,3
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS	1	4,2
TOTAL	24	100,0

Cuadro 4

Estadio de los tumores malignos según clasificación FIGO

ESTADIO FIGO	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
IA	3	12,5
IB	2	8,33
IC	5	20,8
IIA	1	4,17
IIB	1	4,17
IIIA	4	16,7
IIIB	1	4,17
IIIC	7	29,16
TOTAL	24	100,00

donde la región para-aórtica, fue la estación ganglionar con mayor porcentaje de GC (45,6 %), en la región pélvica se identificaron el 35,5 % de los GC (32/90), y en ambas regiones el 18,9 %. La distribución anatómica específica del total de GC detectados (90) fue esquematizada en la Figura 5, donde se evidencian 42 GC pélvicos, de los cuales 23/42 pertenecen a la hemipelvis izquierda y 19/42 estuvieron ubicados en la hemipelvis derecha. En la región paraaórtica se evidenciaron 48 GC en total.

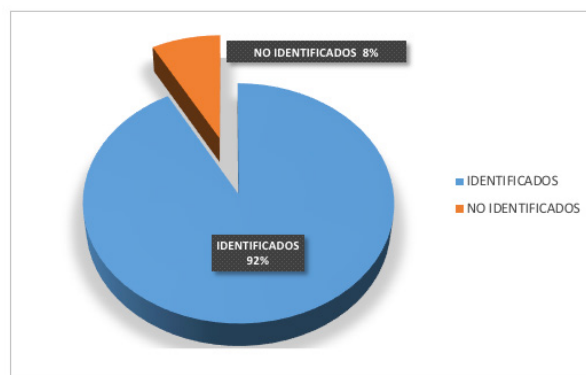


Figura 4. Proporción de ganglios centinelas identificados en los tumores de ovario.

Cuadro 5

Número de GC identificados por región anatómica

NÚMERO DE GC IDENTIFICADOS POR REGIÓN	NÚMERO	PORCENTAJE (%)
PARAAÓRTICOS	41	45,6
PÉLVICOS	32	35,5
PARAAÓRTICOS Y PÉLVICOS	17	18,9
TOTAL	90	100,0

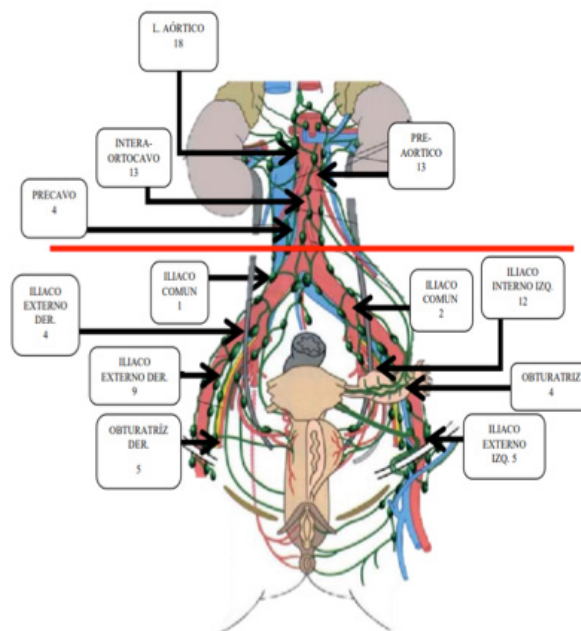


Figura 5. Ubicación anatómica específica de los GC detectados en los tumores de ovario.

TUMORES DE OVARIO

Los GC en los tumores de ovarios malignos, fueron correctamente identificados (24/24), y al realizar biopsia tanto peroperatoria como definitiva, hubo concordancia en los resultados, aunado al hecho que se pudo realizar ultraestadificación en 9/24 casos. En el 55,55 % (5/9) de los casos, hubo compromiso ganglionar metastásico (macrometástasis), de los cuales, 1 caso en estadio IIA, tuvo macrometástasis y fue posteriormente clasificado en IIIA2, debido a la presencia de enfermedad extrapélvica microscópica; 1 caso en estadio IIIB con macrometástasis y 3 casos en estadio IIIC con macrometástasis. En el Cuadro 6, podemos observar los indicadores de eficacia para detectar metástasis en los GC, donde se obtuvo: Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del GC del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos (FP, FN), con un Valor Predictivo Negativo (VPN) y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %, una Efectividad de 100 % y Error diagnóstico de 0 %.

Las características anatomopatológicas finales de las pacientes con tumores de ovario malignos se resumen en el Cuadro 7, donde se incluyeron los resultados del estudio de los GC mediante técnica de ultraestadificación. Del total de tumores de ovario malignos, se detectó GC en 24/24 (100 %), de estos, sólo a 9 se les pudo realizar ultraestadificación, debido a la poca disponibilidad del método y el acceso económico que implica el mismo.

La descripción de las complicaciones postoperatorias se reporta en el Cuadro 8, donde solo el 10 % de las pacientes las presentaron, teniendo mayor prevalencia el íleo metabólico y seroma (ambas 4 %).

Cuadro 6

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

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

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo, Efect.: efectividad, Error Dx: Error Diagnóstico.

Cuadro 7

Características anatomopatológicas finales de las pacientes con tumores de ovario malignos

CARACTERÍSTICAS	N / (%)
Estadio FIGO Final	
IA	3 (12,5)
IB	2 (8,33)
IC	5 (20,83)
IIA	1 (4,17)
IIIB	1 (4,17)
IIIA	
IIIA1(i)	
IIIA1(ii)	
IIIA2	4 (16,67)
IIIB	1 (4,17)
IIIC	7 (29,16)
IVA	-
IVB	-
DETECCION DE GANGLIO CENTINELA	
SI	24/24
NO	0
HISTOLOGÍA GANGLIO CENTINELA (ultraestadificación)	
Negativo	4/9 (44,44 %)
Células tumorales aisladas	0
Micrometástasis	0
Macrometástasis	5/9 (55,56 %)

DISCUSIÓN

El CEO, es el más mortal de todos los cánceres ginecológicos, que en la mayoría de los casos se presenta en estadios avanzados de la enfermedad, y que se estima que solo el 30 % de los casos son detectados en etapas iniciales (1,77). Se indagó desde una perspectiva ambispectiva con datos obtenidos y analizados en un momento determinado, con el objeto de caracterizar el estatus ganglionar mediante técnica del ganglio centinela con azul patente, en pacientes con tumores de ovario evaluadas y tratadas en el SGO, del SOH del IVSS. La revisión fue realizada en el periodo comprendido entre junio 2016 a octubre 2021, donde se efectuó la búsqueda de los siguientes descriptores: azul patente, mapeo linfático, ganglio centinela, y ultraestadificación, en tumores de ovario, bajo

Cuadro 8
Complicaciones postoperatorias según clasificación de Clavien – Dindo

GRADO	COMPLICACIONES	No. de casos	%
I	Íleo metabólico	2/50	4
	Seroma	2/50	4
II	Infección herida operatoria	1/50	2
IIIa	-	0	-
IIIb	-	0	-
IVa	-	0	-
IVb	-	0	-
V	-	0	-

estudios de publicaciones internacionales y nacionales que incluyeran *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS), *the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)*, así como referencias sobre la factibilidad de la detección del ganglio centinela en tumores de ovario. En la búsqueda de publicaciones nacionales, se encontró la única información relevante de un análisis prospectivo por Guerra y Calderaro (54), quienes determinaron la utilidad del ganglio centinela en 28 pacientes con tumores de ovario, siendo el primer estudio publicado en Venezuela y en Latinoamérica, que mostró la experiencia del GC en tumores de ovario.

Por otra parte, a las pacientes que ingresaron al SGO, del SOH del IVSS con tumores de ovario, previamente presentadas en reunión de servicio y que se les planteó laparotomía ginecológica y evaluación del estatus ganglionar con azul patente, se les solicitó preoperatorio y planificó acto quirúrgico electivo, previa aceptación y firma del consentimiento informado. Las características clinicopatológicas de las pacientes fueron resumidas en el Cuadro 1, donde se evidenció que la edad promedio fue de 49,12 años, la menarquía promedio a los 12,1 años; asimismo, la sexarquia promedio fue a los 19,54 años. De acuerdo con los antecedentes obstétricos, se

pudo observar que en promedio las pacientes tenían 1,78 gestas, de estas en promedio 0,82 tuvieron paras, 0,5 abortos y 0,8 cesáreas. Cabe destacar que al momento del diagnóstico de según el estatus menstrual, 23 pacientes eran premenopáusicas y 27 restantes correspondieron a pacientes postmenopausias. De acuerdo con el índice de masa corporal, en promedio las pacientes tuvieron 28,56 kg/m², lo que permitió clasificarlas en el rango del sobrepeso. El marcador tumoral mayormente evaluado en las pacientes fue el CA 125, seguido del CAE, cuyos valores promedios observados fueron de 68,26 (UI/mL) y 4,02 (ng/mL), respectivamente.

Se observó que la mayoría de las pacientes presentó al menos un síntoma al momento del diagnóstico de la enfermedad (sintomática 86 % vs asintomática 4 %), donde se evidencia que el 50 % de motivo de consulta fue aumento del perímetro abdominal (Figura 1). Estos datos son comparables con los publicados por Guerra y Calderaro (78), quienes describieron las características sociodemográficas y epidemiológicas en el manejo de los tumores de ovario, en un estudio descriptivo transversal con 24 pacientes que fueron evaluadas en el SGO, del SOH del IVSS, en el que se evidenció que el 83 % de las pacientes refirió síntomas con un tiempo de evolución aproximado de 4,05 meses, siendo

el aumento del perímetro abdominal el motivo de consulta más frecuente (58 %).

Los tumores de ovario benignos se presentaron en el 50 % de los casos (Figura 2), de estos el más frecuente estuvo representado por el cistoadenoma mucinoso (36 %). Estos hallazgos son cónsonos con los previamente descritos en la literatura nacional (78).

En contraste, del total de pacientes, 48 % eran tumores malignos, de estos el carcinoma seroso de alto grado fue el más predominante (25 %), seguido del adenocarcinoma endometriode (20,8 %), adenocarcinoma mucinoso (16,7 %), carcinoma seroso de bajo grado (12,5 %), tumor de células granulosa adulto (12,5 %), disgerminoma (8,3 %), y por último adenocarcinoma de células claras (4,2 %). Estos hallazgos son similares a los reportados por Lago y col. (43), en el estudio SENTOV, en el cual se reportó el carcinoma seroso de alto grado como el más frecuente. El posterior estadio FIGO de los tumores malignos se resumió en la Tabla 3, siendo el estadio IIIC el más representativo (29,16 %).

En el presente estudio, se logró identificar en 46 pacientes del total de la muestra (46/50), al menos un GC (1,8 GC en promedio por paciente), con lo que se obtuvo una tasa de detección de 92 %, similar a lo reportada por Nyberg y col. (37), quien obtuvo tasa de detección de 94 %; no obstante, en dicho estudio se utilizó la técnica de trazador combinado, a diferencia de este trabajo, donde se utilizó solamente Azul Patente GS (MR), con resultados similares (Figura 4). En la experiencia nacional previa de Guerra y Calderaro (54), la tasa de detección (TD) general también fue similar a la encontrada en el presente estudio, con un discreto número de GC mayor por paciente (TD: 92,2 %, y en promedio 2,3 GC por paciente).

Con respecto a la identificación de los GC por región anatómica, se describió en el Cuadro 5, el total de GC detectados en el estudio, el 45,6 % fueron identificados en la región para-aórtica, seguida del 35,5 % en la región pélvica, y en ambas regiones en 18,9 %. Aunque el porcentaje de la región para-aórtica fue menor a los previamente reportados, dicha región continúa siendo la de mayor tasa de identificación, lo que coincide con los estudios previamente descritos en la literatura

nacional e internacional (35-37,39,40-43,54), como el reporte previo de Buda y col. (41), quienes estimaron 27 % de GC sobre la arteria mesentérica inferior, 53 % debajo de la arteria mesentérica inferior, y 20 %, se detectaron en la región pélvica exclusivamente. La ubicación anatómica específica de todos los GC detectados en el presente estudio se resumió en la Figura 5.

Para la evaluación de la eficacia de los métodos, esta se realizó en las pacientes con tumores de ovarios reportados como positivos para malignidad, con enfermedad inicial aparente. Los GC detectados fueron enviados a corte congelado, en los que la biopsia peroperatoria resultó positiva para malignidad, entendiéndose que la enfermedad se había diseminado a los ganglios linfáticos, y, por lo tanto, se catalogaba como estadio IIIA de FIGO, o mayor, de existir enfermedad microscópica extrapélvica. Posteriormente en los tumores de ovario malignos con biopsia peroperatoria de GC negativa, fueron procesados en biopsia definitiva, donde se corroboró su negatividad por técnicas de Hematoxilina y Eosina; sin embargo, se procedió a realizar ultraestadificación de los mismos, con la finalidad de detectar enfermedad metastásica ganglionar de bajo volumen. Por otra parte, en aquellas pacientes con enfermedad visible que involucró el epiplón u otro órgano, se realizó la detección del GC sin enviar a corte congelado, ya que el compromiso de enfermedad diseminada a estos corresponde a estadio mayor a lo establecido por la FIGO para describir diseminación linfática (estadio IIIB o IIIC). Con base a lo anteriormente expuesto, se detectaron correctamente los GC en tumores de ovario malignos (24/24), por lo que se obtuvo una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del GC del 100 %, sin Falsos Positivos ni Negativos (FP, FN), con un Valor Predictivo Negativo (VPN) y Valor Predictivo Positivo (VPP) de 100 %, una Efectividad de 100 % y Error un diagnóstico de 0 % (Tabla 5), resultados similares a los datos preliminares del estudio *SELLY (Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer)* por Uccella y col. (79), donde la tasa de falsos negativos y el valor predictivo negativo fueron 0 % y 100 %, respectivamente. El presente estudio, de igual forma fue equiparable a los resultados de Guerra y Calderaro (54), en el que se obtuvo un Valor Predictivo Negativo del 100 % y Tasa de Falsos Negativos de 0 %.

El tratamiento estándar en el cáncer de ovario, continua siendo la cirugía citorreductora, cuyo el objetivo principal radica en reseca toda enfermedad macroscópica visible; sin embargo, si bien la cirugía citorreductora primaria demanda desafíos y habilidades quirúrgicas para el equipo de cirujanos, también se ha asociado a incremento de la morbilidad y mortalidad peroperatoria, debido a las complicaciones de los procedimientos radicales, entre estos destaca la linfadenectomía para-aórtica infra-renal y pélvica iliaco obturatriz, cuyo propósito descrito ofrece la seguridad de reseca todo ganglio retroperitoneal con posibilidad de enfermedad metastásica (80-84). Hoy en día, se conoce que la linfadenectomía sistemática no está asociada significativamente a mejor pronóstico, aun cuando se trata de cáncer de ovario en estadio inicial. No obstante, existe literatura donde reportan que una proporción de pacientes con CEO en aparente estadio inicial (7,75 %), posterior a la realización de linfadenectomía sistemática, tienen ganglios linfáticos positivos, lo que obliga a reclasificar el estadio posterior a la evaluación definitiva de todos los ganglios linfáticos (85).

Lo anteriormente descrito, se traduce en paciente con enfermedad avanzada (estadio III - IV), a quienes se le realizó linfadenectomía sin beneficio en la supervivencia global, ni en la supervivencia libre de progresión, como lo reporta el estudio *LION (A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms)*, en el cual se compararon pacientes con CEO en estadios comprendidos entre IIB - IV, llevadas a no linfadenectomía vs linfadenectomía, donde la supervivencia global fue de 69,2 vs 65,5 meses, con supervivencia libre de progresión de 25,5 meses, para ambos grupos y con mayor tasa de mortalidad dentro de los 60 días postoperatorios en el grupo de linfadenectomía sistemática (3,1 % vs 0,9 %), lo que demuestra que en pacientes CEO avanzado, la supervivencia no guarda relación con el número de ganglios disecados, sino con la presencia de enfermedad residual postquirúrgica (86).

Por otro lado, se ha demostrado que la linfadenectomía sistemática no incrementa la supervivencia libre de progresión, ni la supervivencia global específica de enfermedad,

dado a que solo 20 % de los casos de CEO, se encuentran en etapa inicial (estadio I al IIA). Se estima que hasta 7,1 % de los casos, tendrán un estadio mayor al finalizar la cirugía estadiadora. Chen y col. (87), demostraron en un estudio retrospectivo de 196 pacientes con CEO en aparente estadio inicial, que la tasa de metástasis a ganglio linfático aislada, es de 2,6 %; es decir, que el estadio IIIA1 de la clasificación FIGO para ovarios, trompas de Falopio y peritoneo, se evidencia en menos del 3 % de los casos, debido a que la mayoría de las lesiones aparentemente confinadas a la pelvis, han exfoliado células tumorales en la cavidad abdominal, lo que permite la adhesión, sobrevida, proliferación, invasión y diseminación de las mismas mucho más extensa con desarrollo posterior de lesiones, que traducen resultado oncológico adverso en pronóstico y supervivencia; en síntesis, la enfermedad en el momento está presente en gran parte de los casos, independientemente del compromiso de los ganglios retroperitoneales (88).

Nuestro estudio no demostró incidencia de metástasis ganglionar oculta, ya que la ultraestadificación en la mayoría de los casos, fue positiva para macrometástasis en presencia de enfermedad extrapélvica microscópica. No obstante, del total de los GC llevados a ultraestadificación 4/9 resultaron negativos, 2 pacientes fueron catalogadas como estadio IA, 1 paciente estadio IC3 y 1 paciente estadio IIA. No hubo detección de micrometástasis en la muestra analizada. Se observó que en los 5 casos de macrometástasis (1/5) casos, fue clasificado como estadio IIIA2, 1/5 casos correspondía a estadio IIB y 3/5 casos, fueron clasificados como estadio IIIC de FIGO, dado a los resultados de las biopsias definitivas.

En este estudio, se logró demostrar la factibilidad del GC en tumores de ovario, logrando detectar en todos los casos con cáncer de ovario avanzado (24/24), al menos un GC; al mismo tiempo, las complicaciones postoperatorias descritas, solo se presentaron en el 10 % del total de la muestra, ninguna de estas ameritó reintervención quirúrgica, ni estancia hospitalaria prolongada. En la Tabla 7, se resumieron las complicaciones postoperatorias según Clasificación Clavien - Dindo (89).

CONCLUSIONES

1. La biopsia de GC permite evaluar el estatus ganglionar, minimizar las complicaciones relacionadas con la linfadenectomía sistemática y al mismo tiempo, establecer pronóstico de la enfermedad.
2. Aunque al presente no hay uniformidad respecto al lugar de administración del trazador, en la mayoría de los estudios publicados, se ha utilizado la instilación subperitoneal, ventral y dorsal al ligamento infundíbulo-pélvico y útero-ovárico logrando altas tasas de detección.
3. La linfadenectomía sistemática para-aórtica y pélvica hoy en día son cuestionables, a la luz de la evidencia científica que expone un claro aumento de la morbilidad perioperatoria relacionada con el procedimiento, sin mejoría en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de progresión.
4. La utilidad de la ultraestadificación de GC en cáncer de ovario inicial, se hace fundamental para la correcta asignación del estadio final, tomando en cuenta que un número significativo de pacientes con enfermedad inicial aparente, serán posteriormente clasificados en estadios más avanzados de la enfermedad, dado a la presencia de invasión extrapélvica, bien sea microscópica o macroscópica, en la biopsia definitiva.

RECOMENDACIONES

1. Diseñar estudios prospectivos aleatorizados con mayor número de pacientes, que incluyan solamente CEO en estadio inicial, que permitan comparar la linfadenectomía versus GC, y así establecer el valor real del estatus ganglionar.
2. Fomentar el uso del GC en CEO, como parte de los procedimientos que comprenden la cirugía estadiadora de ovario, en paciente en la que no haya sospecha de GL patológicos por imágenes, ni intraoperatorios a la palpación.
3. Procedimiento de biopsia de GC debe ser realizado por ginecólogos oncólogos

entrenados y en centros especializados, permitiendo así una mayor expansión de la técnica y reproductibilidad de la misma.

REFERENCIAS

1. Torre L, Trabert B, DeSantis C, Miller K, Samimi G, Runowicz C, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:284–296.
2. Park HJ, Kim DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim YT. Staging laparoscopy for the management of early-stage ovarian cancer: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):58.e1-58.e8.
3. Howlader N, Noome A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics Review, 1975-2014, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019.
5. The Global Cancer Observatory. Cancer Today – International Agency for Research on Cancer (IARC). Fuente: Globocan 2018 [Internet]. [citado el 04 de Junio de 2020] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>.
6. Berek JS, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cancer Report 2018. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(Suppl 2):59-78.
7. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:183-203.
8. Wentzensen N, Poole Em, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34:2888-2889.
9. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;(1):3-10.
10. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298-305.
11. Lin HW, Tu YY, Lin SY, Us WJ, Lin WL, Lin WZ, et al. Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: A population-based study. *Lancet Oncol.* 2011;12:900-904.
12. Van Leeuwen FE, Klip H, Mooij TM, van de Swaluw AMG, Labalk C, Kortman M, et al. Risk of borderline and invasive ovarian tumors after ovarian

- stimulation for *in vitro* fertilization in a large Dutch cohort. *Hum Reprod.* 2011;26:3456-3465.
13. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near A, Webb P, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13:385-394.
 14. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce C, Pike M, et al. obesity and risk of ovarian cancer subtypes: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20:251-262.
 15. Nakonechny QB, Gilks CB. Ovarian Cancer in Hereditary Cancer Susceptibility Syndromes. *Surg Pathol Clin.* 2016;9:189-199.
 16. Rebbeck TR, Mitra N, Wan F, Sinilnikova OM, Healey S, McGuffog L, et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. *JAMA.* 2015;313:1347-1361.
 17. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2008;27:151-160.
 18. Berek J, Hacker N. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology. 6th edition. WoltersKluwer. 2015;II(11):475-476.
 19. Fleming GF, Seidman J, Yemelyanova A, Lengly E. Epithelial Ovarian Cancer. In: Chi Ds, Berchuck A, Dizon D, et al., editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 7th edition. Philadelphia, Lippincott: Willians & Wilkins; 2017.p.611-705.
 20. Whitney CW, Spiratos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. Philadelphia: Gynecology Oncology Group; 2010.
 21. Ditto A, Martinelli F, Reato C, Kusamura S, Solima E, Fontanelli R, et al. Systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy in early-stage epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3849-3855.
 22. Maggioni A, Panici PB, Dell'Anna T, Landoni F, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Randomized study of systematic lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. *Br J Cancer.* 2006;95:699-704.
 23. Dell'Orto F, Laven P, Delle Marchette M, Lambrechts S, Kruitwagen R, Buda A. feasibility of sentinel lymph node mapping of the ovary: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:1209-1215.
 24. Leveuf J, Godard H. Les lymphatiques de l'uterus. *Revue de Chirurgie. Rev Chir.* 1923;61:219-248.
 25. Gould EA, Winship T, Pgilbin P, Kerr HH. Observations on a 'sentinel node' in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78.
 26. Morton DL. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early-stage melanoma. *Archives of Surgery.* 1992;127(4):392-399.
 27. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
 28. Thompson JF, Uren RF. What is a "sentinel" lymph node? *European J Surgical Oncol.* 2000;26(2):103-104.
 29. Carnino F, Fuda G, Ciccone G, Iskra L, Guercio E, Dadone D, et al. Significance of lymph sampling in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1997;65:467-472.
 30. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice Ph, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol.* 2011;29:1686-1691.
 31. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cnatrell L, Schuler K, Hanna R, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES Trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017;18:384-392.
 32. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early-stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* 2011;12:469-476.
 33. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess J, Gotlieb W, Lowery WJ, et al. A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146:405-415.
 34. Vanneuville G, Mestas D, Le Bouedec G, Veyre A, Dauplat J, Escande G, et al. The lymphatic drainage of the human ovary *in vivo* investigated by isotopic lymphography before and after menopause. *Surg and Radiol Anat.* 1991;13:221-226.
 35. Negishi H, Takeda M, Fujimoto T, Todo Y, Ebina Y, Watari H, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:161-166.
 36. Nyberg R, Korkola P, Mäenpää J. Sentinel node and ovarian tumors: a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:684-689.
 37. Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää J. Ovarian sentinel node: is it feasible? *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:568-572.
 38. Angelucci M, Corrado G, Vizza E. Laparoscopic indocyanine Green sentinel lymph node mapping in early ovarian cancer. A pilot study and review of the literature. 2016;28:5.

39. Hassanzadeh M, Yousefi Z, Farahabadi E, Kadkhodayan S, Zarifmahmoudi, Sadeghi R, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in ovarian tumors: A study using intra-operative Tc-99m-Phytate and lymphoscintigraphy imaging. *J Ovarian Res.* 2016;9:55.
40. Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slangen B, Kruse A, Pooters I, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med.* 2014;55:1799-1804.
41. Buda A, Passoni P, Corrado G, Bussi B, Cutillo G, Magni S, et al. Near-Infrared fluorescence-guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: A feasible study. *J Min Inv Gynecol.* 2017;24:165-170.
42. Speth SC, Kruitwagen RF, Kleppe M, Pooters I, Van Gorp T, Slangen B, et al. Comparison of intraoperative γ -probe imaging and postoperative SPECT/CT in detection of sentinel nodes related to the ovary. *J Nucl Med.* 2017;58:243-245.
43. Lago V, Bello P, Montero B, Matute L, Padilla-Iserte P, Lopez S, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: A pilot study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:377-381.
44. Chi D, Eisenhauer E, Zivanovic O, Sonoda Y, Aburustum N, Levine D, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26-31.
45. Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BF, Kruse AJ, Kruitwagen RF. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol.* 2011;123:610-614.
46. Puntambekar S, Manchanda R. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology. *Federation International Gynecology and Obstetrics (FIGO) cancer report.* *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143 (Suppl. 2):86-92.
47. Piver M, Barlow J, Lele S. Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinomas. *Obstet Gynecol.* 1978;52:100-104.
48. Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A, Visentin C, Campagnutta E. Systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy during cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: potential benefit on survival. *Gynecol Oncol.* 1995; 56, 328-37.
49. Eichner E, Bove E. *In vivo* studies on the lymphatic drainage of the human ovary. *Obstet Gynecol.* 1954;3:287-297.
50. Bergman F. Carcinoma of the ovary: A clinico-pathological study of 86 autopsied cases with special reference to mode of spread. *Acta Obstet Gynecol.* 1966;45:211-231.
51. Feldman G, Knapp R. Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;119:991-994.
52. Chen S, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic node metastasis in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1983;16:95-100.
53. Burghardt E, Peckel H, Lahousen S. Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Amer J Obstet Gynecol.* 1986;155:315-319.
54. Guerra J, Calderaro F. Tumores de ovario: determinación de ganglio centinela. Mapeo linfático. *Gac Med Caracas.* 2021;129(2):343-355.
55. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R, editors. *World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of Female Reproductive Organs.* Lyon, France: IACR. 2014:11-40.
56. Tanis PJ. Methodology and implications of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy. Thesis. Universidad de Amsterdam. 2001.
57. Gallegos Hernández JF, Nieweg OE, Tanis P, Valdés-Olmos RA, Rutgers EH, Kroon BB. La biopsia del GC en melanoma no es aún el tratamiento estándar. *GacMed Mex* 2003;139(6):205-208.
58. Ferri N, Trujillo JA, Ferri F. Ganglio Centinela en el carcinoma mamario. *Rev Venez Cir.* 2008;61(1):19-25.
59. Nyberg R. Sentinel Lymph Node Method in Vulvar and Ovarian Cancer. Reflections on lymphatics spread and its prediction. Tampere University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics, Finland. 2017.
60. Berek J, Hacker N. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, Sixth Edition* Wolters Kluwer 2015;I(6):220-236.
61. Schauer AJ, Becker W, Reiser M, Possinger K. The Sentinel Lymph Node Concept. In: Heilmann, editor. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Lymphatic Drainage to the SLN; 2005.p.51-57.
62. Cousins A. Clinical relevance of novel imaging technologies for sentinel lymph node identification and staging. *Biotechnology Advances.* 2014;32(2):269-279.
63. Vidal-Sicart S, Rioja ME, Paredes P, Keshtgar MR, Valdés Olmos RA. Contribution of perioperative imaging to radio-guided surgery. *The Quarterly J Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2014;58(2):40-60.
64. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regulatory Toxicol Pharmacol.* 2015;73(3):914-922.
65. Bézu C. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncol.* 2011;20(1):e55 e59.

66. Lai HC. Interference of patent blue dye with pulse oximetry readings, methemoglobin measurements, and blue urine in sentinel lymph node mapping: A case report and review of the literature. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2011;49(4):162-164.
67. Cibula D, Abu-Rustum N. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer: surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):33-37.
68. Abu-Rustum N, Nadeem R, Collado F, Gemignani M. Techniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer. *Gynecologic Oncology*. 2009;111:4-50.
69. Levenback C, Coleman R, Burke T, Lin M, Erdman W, Deavers M. Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification in Patients with Cervix Cancer Undergoing Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002;20:688-693.
70. van Diest PJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Euro J Nuclear Med*. 1999;26(4 Suppl):S43-S49.
71. Messina JL, Rosa M. Pathologic evaluation of sentinel nodes. *Cancer J*. 2015;21(1):33-38.
72. Sobin L. Principles of cancer staging. In: B. O'Sullivan, et al., editors. *UICC Manual of Clinical Oncology*. Chichester, England: Wiley-Blackwell; 2015.p.34-39.
73. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber E, Khoury-Collado F, Barlin J, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:964-970.
74. León A. Bioética. Filosofía en la Medicina. Valencia (Venezuela): Ediciones del Rectorado; 1993:109-142. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10822/860932>.
75. Castillo A. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a médicos en investigaciones biomédicas en seres humanos. En: Responsabilidad Profesional. Módulo 2. Venezuela: Centro Nacional de Bioética. CENABI. 1999.p.405-426.
76. National Institutes of Health. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the protection of human subjects of research. Available at: <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>.
77. Siegel RL, Miller KD, Jemal A CA. *Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
78. Guerra J, Calderaro F. Importancia de las características socio-demográficas y epidemiológicas en el manejo de los tumores de ovario. *Rev Digit Postgrado*. 2020;9(3): e232.
79. Uccella S, Nero C, Vizza E, Vargiu V, Corrado G, Bizzarri N, et al. Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer: Preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221:324.e1-324.e10.
80. Mills K, Fuh K. Recent advances in understanding, diagnosing and treating ovarian cancer. *F1000Res*. 2017;6:84.
81. Bowtell DD, Bohm S, Ahmed AA, Aspuria PJ, Bast RC Jr., Beral V, et al. Rethinking ovarian cancer II: Reducing mortality from high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15:668-679.
82. Ren Y, Jiang R, Yin S, You C, Liu D, Cheng X, et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage IIIC and IV ovarian cancer: an observational study. *BMC Cancer*. 2015;15:583.
83. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
84. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, Jayson G, Kitchener H, Lopes T, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): An open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-257.
85. Cheng A, Lang J. Survival Analysis of Lymph Node Resection in Ovarian Cancer: A population-Based Study. *Front Oncol*. 2020;10:355.
86. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med*. 2019;380:822-32.
87. Chen J, Yin J, Li Y, Gu Y, Wang W, Shan Y, et al. Systematic Lymph Node Dissection May Be Abolished in Patients With Apparent Early-Stage Low-Grade Mucinous and Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer. *Front. Oncol*. 2021;11:705720.
88. Motohara T, Masuda K, Zheng Y, El-Sahhar S, Chong K, Wietek N, et al. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: Cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene*. 2019;38:2885-2898.
89. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-213.

Efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis. Una revisión de alcance

Effectiveness of respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation programs in patients with Sarcoidosis. A scoping review

Daniela Rodríguez Quintero¹, Nayibe Endo Collazos², Adriana Monsalve García³,
Leidy Tatiana Delgado Baloco⁴, Laura Valentina Ortiz Portela⁵

RESUMEN

Introducción: El entrenamiento muscular respiratorio ayuda al fortalecimiento del sistema músculo esquelético en los pacientes con afección pulmonar crónica en los programas de rehabilitación pulmonar, esto podría traer implicaciones beneficiosas en la salud del paciente con Sarcoidosis, dado que la fisiopatología de esta enfermedad cursa con cambios histológicos en la fibra muscular producto de la exposición al agente ambiental desencadenante y del consumo de corticoides orales para la disnea asociada. **Objetivo:** Revisar la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis. **Material y métodos:** Revisión de alcance en torno a la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio

en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis. La búsqueda se ejecutó en Cochrane Library, PubMed, y Scopus. **Resultados:** El entrenamiento muscular respiratorio en los pacientes con Sarcoidosis durante la rehabilitación pulmonar demostró ser efectivo al aumentar la fuerza de los músculos respiratorios cuando se implementan dispositivos de carga de umbral de presión ajustando las cargas de entrenamiento para mantener el 40 % de Presión Inspiratoria Máxima (P_Imax) semanalmente. **Conclusión:** No existe suficiente evidencia científica respecto a la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis, sin embargo, el entrenamiento muscular respiratorio en sujetos con etapas tempranas de la enfermedad ha logrado aumentar la capacidad de ejercicio funcional y máxima, así como la fuerza de los músculos respiratorios contribuyendo a disminuir la percepción de fatiga severa y disnea.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-5657>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-00032501-8736>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1204-0224>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5460-0632>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-6716>⁵

¹Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: daniela.rodriguez01@usc.edu.co

Recibido: 3 de diciembre 2022
Aceptado: 3 de enero 2023

²Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: naenco@usc.edu.co

³Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: adriana.monsalve00@usc.edu.co

⁴Terapeuta Respiratorio, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: leidy.delgado04@usc.edu.co

⁵Terapeuta Respiratorio, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: laura.ortiz07@usc.edu.co

Autor de correspondencia: Daniela Rodríguez Quintero. E-mail: daniela.rodriguez01@usc.edu.co. Dirección: Calle 5 # 62-00.

Palabras clave: *Entrenamiento muscular respiratorio, programas de rehabilitación, sarcoidosis.*

SUMMARY

Introduction: *Respiratory muscle training helps strengthen the musculoskeletal system in patients with chronic lung involvement in pulmonary rehabilitation programs, this could have beneficial implications on the health of the patient with Sarcoidosis, since the pathophysiology of this disease occurs with histological changes in the muscle fiber product of exposure to the triggering environmental agent and consumption of corticosteroids oral for associated dyspnea.* **Objective:** *To review the effectiveness of respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation programs in patients with Sarcoidosis.* **Material and methods:** *Scoping review of the effectiveness of respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation programs in patients with Sarcoidosis. We performed a search of Cochrane Library, PubMed, and Scopus.* **Results:** *Respiratory muscle training in patients with Sarcoidosis during pulmonary rehabilitation was shown to be effective in increasing respiratory muscle strength when pressure threshold loading devices are implemented by adjusting training loads to maintain 40 % Maximum Inspiratory Pressure (P_{Imax}) weekly.* **Conclusion:** *There is not enough scientific evidence regarding the effectiveness of respiratory muscle training in pulmonary rehabilitation programs in patients with Sarcoidosis, however, respiratory muscle training in subjects with early stages of the disease has managed to increase functional and maximum exercise capacity, as well as the strength of the respiratory muscles contributing to decreasing the perception of severe fatigue and dyspnea.*

Keywords: *Respiratory muscle training, rehabilitation programs, sarcoidosis.*

INTRODUCCIÓN

El entrenamiento muscular respiratorio en pacientes durante los programas de rehabilitación pulmonar, ayuda al fortalecimiento del sistema músculo esquelético, mejora la capacidad pulmonar, optimiza el consumo de oxígeno, minimiza la tasa de exacerbación de la enfermedad pulmonar asociada, y el índice de disnea, lo que impacta de manera positiva en la funcionalidad e independencia en el individuo (1,2). Esto, coloca de manifiesto los beneficios del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de

rehabilitación pulmonar y las implicaciones para la salud que tendría en el paciente con Sarcoidosis, dado que los síntomas de esta enfermedad suelen traer consecuencias adversas en el sistema músculo esquelético respiratorio asociados a los cambios de la fibra muscular producto de la exposición al agente ambiental desencadenante y del consumo de corticoides orales para la disnea y las lesiones pulmonares derivadas de esta afección (1-3).

La Sarcoidosis es considerada una enfermedad inflamatoria multisistémica que afecta principalmente los pulmones y el sistema linfático, se manifiesta en su etapa temprana con pequeños granulomas de origen desconocido, probablemente asociados con la activación de una respuesta persistente a un estímulo antigénico (2). La evidencia indica que puede afectar tanto a hombres como a mujeres, sin embargo, existe una mayor tendencia de presentación de la enfermedad en las mujeres, sin escatimar la edad o etnia (3,4). Sus manifestaciones abarcan, el fenotipo agudo que es auto limitado, con baja recurrencia y el fenotipo crónico que es insidioso, persistente, y con posibilidad de ocasionar un daño en el tejido pulmonar (fibrosis pulmonar). Las personas que son diagnosticadas con Sarcoidosis suelen ser asintomáticas, pero algunas de sus manifestaciones son, la tos, la dificultad para respirar, la pérdida de peso, el sudor nocturno y la fatiga.

Asimismo, la Sarcoidosis es más frecuente entre la tercera y cuarta década de la vida, con un segundo pico alrededor de los 50 años en las poblaciones escandinava y japonesa. Es 1,5 veces más frecuente en mujeres, con una prevalencia reportada de 1 a 60 entre 100 000 pacientes, que varía de acuerdo con la etnia dado que su incidencia es mayor en blancos y afrodescendientes, siendo tres veces más recurrente en esta última (1). En Colombia entre los años 2012 a 2016, se han reportado 8 pacientes al nororiente del país con esta afección, lo que describe su baja ocurrencia, y limita la evidencia de escritura científica alrededor de esta enfermedad, convirtiéndose en un tema de interés desde el abordaje terapéutico y de intervención (4).

De esta manera, resultaría importante describir la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los pacientes con Sarcoidosis

durante el programa de rehabilitación pulmonar, dado que este ha demostrado tener un impacto positivo en la salud respiratoria de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, demostrando mayor adaptación al esfuerzo físico, mejoría del metabolismo energético y del consumo de oxígeno que deriva en una mayor participación e independencia en las actividades cotidianas y de la vida diaria (5).

Lo anterior, se evidencia en la investigación liderada por los autores Lan y col. (2013), donde refieren que el entrenamiento muscular respiratorio en pacientes con EPOC reflejó una mejora significativa en el consumo de oxígeno máximo del 50 % versus un 30 % en el grupo control (6). Asimismo, en el estudio de Neves y col. (2014), se observó que la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) tuvo una ganancia de 7,68 cmH₂O y 21,49 cmH₂O, respectivamente en el entrenamiento de los músculos espiratorios durante el tratamiento de rehabilitación pulmonar (7). De igual manera, en el estudio de Cruz-Bermúdez y Moreno-Collazos (2014), se determinó que el entrenamiento muscular respiratorio en pacientes que realizaron el test de caminata de los 6 minutos con enfermedad pulmonar crónica permitió la valoración de la tolerancia al ejercicio, la necesidad de oxígeno suplementario al momento de la actividad física, y la comparación de la respuesta pre y pos tratamiento de rehabilitación cardiopulmonar como estado funcional para la predicción de morbimortalidad de los pacientes (8).

Por esta razón, dado que la literatura científica alrededor de este tema de investigación es escasa y entendiendo los beneficios que esta revisión permitirá establecer para el tratamiento de los pacientes con esta afección, se hace necesario realizar una revisión de alcance que permita evidenciar la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en pacientes con Sarcoidosis en el contexto de rehabilitación pulmonar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de alcance siguiendo los indicadores de calidad internacional establecidos para revisiones de alcance del

Instituto de Johanna Briggs (9-11) y los criterios descritos por PRISMA (12):

- Población: Pacientes diagnosticados con Sarcoidosis.
- Concepto: Medición de PIM, PEM, VEF1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo), y distancia recorrida en caminata de los 6 minutos en la evaluación de la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio.
- Contexto: Pacientes vinculados a un programa de rehabilitación pulmonar.

Para la búsqueda se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o no aleatorizados, estudios cuasi experimentales y observacionales publicados en el periodo de agosto del 2016 hasta agosto del 2021, en idiomas español, inglés y portugués. Se excluyeron los estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión por no evidenciar la medición de los desenlaces clínicos en la población objeto de estudio.

La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane, los descriptores Medical Subject Headings (MeSH) y Ciencias de la Salud (Desc) usados fueron (respiratory muscle training) y (rehabilitation programs) los cuales se combinaron utilizando el operador "And".

Selección de los estudios

La elección de los artículos para su respectivo análisis se estableció basados en el diagrama PRISMA (12), donde se identificaron los artículos por base de datos, luego se eliminaron los registros duplicados, posterior a ello se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, y finalmente se incluyeron 2 artículos, todos ellos ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Evaluación de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios fue determinada aplicando la escala PEDro, con un rango de puntuación de 0 a 11 que corresponde a la presencia o ausencia de evidencia de los indicadores de calidad.

RESULTADOS

Análisis de datos

Los estudios seleccionados se sintetizaron en tres matrices una de ellas con las variables de título, tipo de estudio, revista, año, metodología, y conclusión, otra matriz con la descripción del entrenamiento muscular respiratorio aplicado en los ensayos clínicos incluidos y una última con los desenlaces clínicos de interés; autor/año, PIM, PEM, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) y distancia recorrida en la caminata de los 6 minutos previo al entrenamiento muscular respiratorio en la rehabilitación pulmonar y posterior a este.

De acuerdo con los hallazgos metodológicos se presenta en la Figura 1, el diagrama de flujo de búsqueda PRISMA, donde en total se identificaron 3.442 artículos a través de búsqueda manual, de los cuales se eliminaron 19 artículos por registro duplicado, 2 944 eliminados por título y/o contenido, 452 artículos por no incluir los desenlaces clínicos propuestos y 25 por no cumplir con el criterio de inclusión para tipo de población objeto de estudio. Posteriormente, el número total de artículos seleccionados para la revisión fueron 2 y se analizan en los Cuadros 1, 2 y 3.

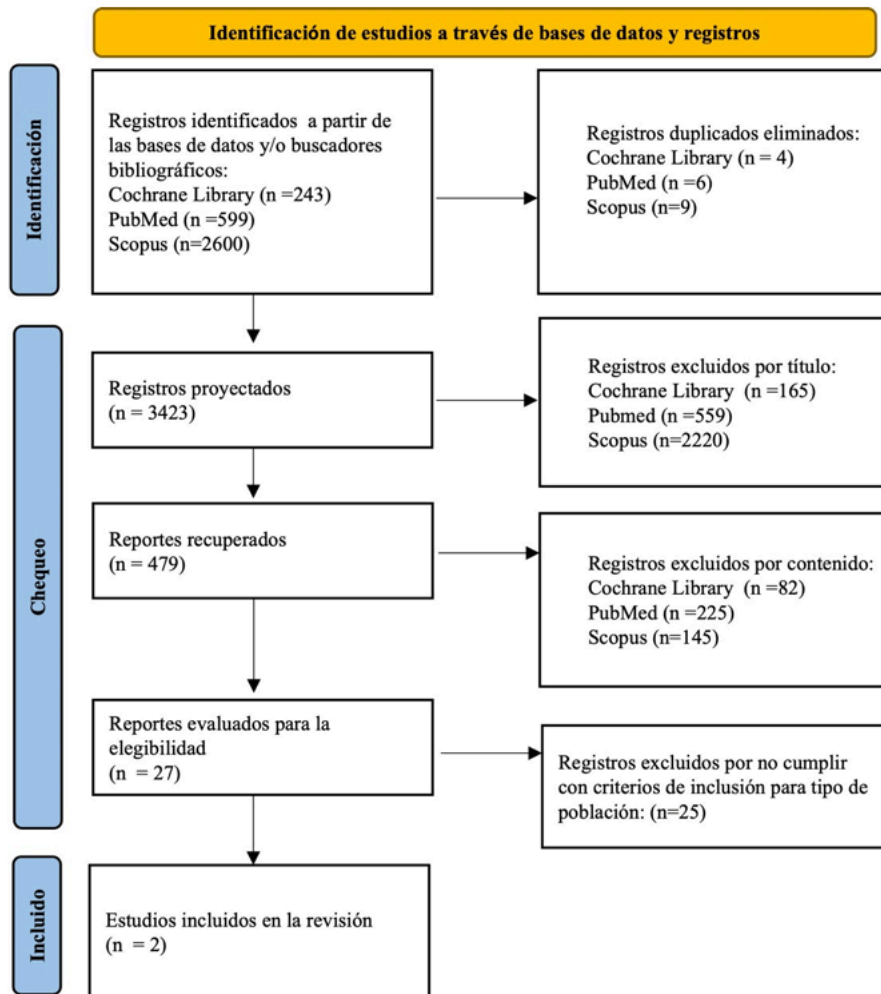


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda PRISMA.

Cuadro 1. Resumen de los estudios incluidos en esta revisión

Autor/Año	País	Diseño	Métodos	Resultados	Conclusión
Nur Karadağlı, M, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, y col. 2016 (13)	Turquía	Ensayo clínico controlado	Este fue un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego. Quince sujetos con Sarcoidosis (grupo de tratamiento) recibieron entrenamiento de los músculos inspiratorios al 40% de la presión inspiratoria máxima (P _I max); y 15 sujetos (grupo de control) recibieron terapia simulada (5% de P _I max) durante 6 semanas. Se evaluaron la capacidad de ejercicio funcional y máxima, la fuerza de los músculos respiratorios y periféricos, se observaron mejoras significativas en la función pulmonar y la capacidad de difusión, la fatiga, la disnea, la depresión y la calidad de vida (13). Dieciocho pacientes con Sarcoidosis en estadios 3 y 4 fueron reclutados, 9 recibieron 12 semanas de entrenamiento físico supervisado y 9 recibieron la atención habitual. Los pacientes se sometieron a las siguientes evaluaciones al inicio y seguimiento: prueba de marcha de 6 min, pruebas de presión inspiratoria y espiratoria máxima, dinamómetro de espalda y piernas prueba, escala de disnea del Consejo de Investigación Médica modificada, Escala de gravedad de fatiga, cuestionario respiratorio St George, breve Formulario 36 Cuestionario de calidad de vida, ansiedad hospitalaria y Cuestionario de depresión, pletismografía corporal, prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono y análisis de gases en sangre (14).	Capacidad de ejercicio funcional (p <0,001) y máxima (p = 0,038), fuerza de los músculos respiratorios (P _I max [p <0,001] y P _E max [p = 0,001]), fatiga severa (p = 0,002), y la percepción de la disnea (p = 0,02) mejoraron de forma estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento en comparación con los controles; no se observaron mejoras significativas en la función pulmonar y la capacidad de difusión, la fuerza de los músculos periféricos, la fatiga, la depresión y la calidad de vida (13). entrenamiento de los músculos inspiratorios (13).	El entrenamiento de los músculos inspiratorios mejora la capacidad de ejercicio funcional y máxima y la fuerza de los músculos respiratorios y disminuye la percepción de fatiga severa y disnea en sujetos con etapas tempranas de Sarcoidosis. El entrenamiento de los músculos inspiratorios se puede incluir de forma segura y eficaz en los programas de rehabilitación (13).
Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H, 2018 (14)	Turquía	Ensayo clínico controlado	Dieciocho pacientes con Sarcoidosis en estadios 3 y 4 fueron reclutados, 9 recibieron 12 semanas de entrenamiento físico supervisado y 9 recibieron la atención habitual. Los pacientes se sometieron a las siguientes evaluaciones al inicio y seguimiento: prueba de marcha de 6 min, pruebas de presión inspiratoria y espiratoria máxima, dinamómetro de espalda y piernas prueba, escala de disnea del Consejo de Investigación Médica modificada, Escala de gravedad de fatiga, cuestionario respiratorio St George, breve Formulario 36 Cuestionario de calidad de vida, ansiedad hospitalaria y Cuestionario de depresión, pletismografía corporal, prueba de capacidad de difusión de monóxido de carbono y análisis de gases en sangre (14).	La mediana (rango intercuartílico) aumenta en 6 min la distancia de caminata en el grupo de intervención fue de 40 (31-62) m. Mejora de la capacidad funcional; percepción de disnea; fatiga; ansiedad; fuerza de los músculos periféricos e inspiratorios; presión arterial parcial de oxígeno; saturación arterial de oxígeno; y Los síntomas, la actividad y las puntuaciones totales del cuestionario respiratorio St George fueron significativamente mayores en la intervención. grupo que en el grupo de atención habitual en el seguimiento (p <0,05) (14).	El entrenamiento físico mejora la capacidad funcional, fuerza muscular, disnea, calidad de vida, ansiedad, fatiga y oxigenación en pacientes con Sarcoidosis en estadio 3 y estadio 4. El tratamiento estándar de pacientes con Sarcoidosis en etapa tardía debe integrar el entrenamiento físico y la rehabilitación pulmonar (14).

n: número de pacientes incluidos en el estudio; P_Imax: Presión Inspiratoria Máxima; P_Emax: Presión Espiratoria Máxima.

Cuadro 2. Descripción del entrenamiento muscular respiratorio aplicado en los ensayos clínicos incluidos

Descripción del entrenamiento muscular respiratorio

Nur-Karadallı M, Boşnak-Güçlü M, Cameroğlu B, y col. 2016 (13)

GRUPO CONTROL

El entrenamiento se realizó utilizando un dispositivo de carga de umbral de presión (POWERbreathe Classic, IMT Technologies Ltd, Birmingham, Reino Unido) La presión del dispositivo se ajusta de acuerdo a la Pimax, se les dio un período de familiarización de 1 semana a los pacientes, además se les instruyó para que aprendieran adecuadamente la respiración diafragmática. El grupo de control recibió entrenamiento muscular inspiratorio simulado con una carga de trabajo fija, 5 % de Pimax. Se instruyó a los sujetos para que mantuvieran la respiración diafragmática durante 10-15 respiraciones con un descanso de 5-10 segundos entre respiraciones. Tan pronto como los sujetos pudieran, se les animó a mantener entre 25 y 30 respiraciones en cada carga de trabajo. Cada semana se les controlaba y se ajustaba a una nueva carga de trabajo (13).

Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H, 2018 (14)

Nur-Karadallı M, Boşnak-Güçlü M, Cameroğlu B, y col. 2016 (13)

GRUPO INTERVENCIÓN

No se animó a los pacientes del grupo control a realizar ningún programa de ejercicio (14). El entrenamiento se realizó utilizando un dispositivo de carga de umbral de presión (POWERbreathe Classic, IMT Technologies Ltd, Birmingham, Reino Unido) La presión del dispositivo se ajusta de acuerdo a la Pimax, se les dio un período de familiarización de 1 semana a los pacientes, además se les instruyó para que aprendieran adecuadamente la respiración diafragmática. El grupo de tratamiento recibió entrenamiento de los músculos inspiratorios al 40 % de Pimax y las cargas de entrenamiento se ajustaron para mantener el 40% de Pimax semanalmente. El Pimax se midió en sesiones supervisadas cada semana, y el 40 % del valor medido se determinó como la nueva carga de trabajo de entrenamiento. Se instruyó a los sujetos para que mantuvieran la respiración diafragmática durante 10-15 respiraciones con un descanso de 5-10 segundos entre respiraciones. Tan pronto como los sujetos pudieran, se les animó a mantener entre 25 y 30 respiraciones en cada carga de trabajo. Cada semana se les controlaba y se ajustaba a una nueva carga de trabajo (13).

Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H, 2018 (14)

Se sometió a un programa de ejercicio supervisado de 12 semanas dos veces por semana en la unidad de rehabilitación pulmonar, se adaptó el entrenamiento con ejercicios acorde a las necesidades del individuo. Los ejercicios incluyeron ejercicios de respiración, entrenamiento de resistencia, entrenamiento de fuerza para miembros superiores e inferiores y estiramiento. Los ejercicios respiratorios incluían labios fruncidos, diafragmático, respiración de expansión torácica y basal. El programa de entrenamiento de fuerza incluyó ejercicios para las extremidades superiores e inferiores. (flexión/abducción del hombro, flexión/ extensión del codo, cadera flexión/ extensión/ abducción y flexión/ extensión de rodilla) utilizando pesas libres, con resistencia calibrada según la tolerancia individual del paciente. De acuerdo con la escala de Borg modificada, se apuntó a una gravedad de la fatiga de 4 a 6 durante el ejercicio. El número de repeticiones comenzó con 8 y progresó a 10. Cuando el paciente pudo realizar la carga de trabajo para 1 o 2 repeticiones sobre el número deseado, se aumentó la carga en un 2 % a 10 %. Los períodos de descanso fueron de 2 min entre series y 1 día entre sesiones. El componente de entrenamiento de resistencia consistió en 15 min cada uno de ciclismo estacionario y caminar en una cinta de correr. Se estableció la intensidad inicial de la marcha al 80 % de la velocidad máxima (km/h) alcanzada durante los 6 minutos de prueba de marcha (6MWT). Durante el ejercicio, se usó la oximetría de pulso para monitorear pacientes y se proporcionó oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno periférico (SpO2) caía por debajo del 90 %. Los pacientes también recibieron información sobre ejercicios en casa, así como un diario de ejercicio. Este programa de ejercicios en el hogar consistió en ejercicios de respiración con 8 a 10 repeticiones, ejercicios de postura combinados con control de la respiración y una caminata diaria programa ajustado a la tolerancia del paciente. Todos los pacientes recibieron su rutina médica (14).

Fuente: Elaboración Propia.

Cuadro 3. Variables de interés en la evaluación de la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis

Grupo control		Grupo intervención	
Desenlaces clínicos medidos previo a la intervención convencional		Desenlaces clínicos medidos posterior a la intervención convencional	
Autor/Año	PEM PIM VEF1	Distancia recorrida caminata 6 min PEM PIM VEF1	Desenlaces clínicos medidos posterior al entrenamiento muscular respiratorio en rehabilitación pulmonar Distancia recorrida caminata 6 min PEM PIM VEF1
Nur-Karadalli M, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, y col. 2016 (13)	113,0 ±30,1 102,3± 24,0 cmH ₂ O cmH ₂ O	554,2 ±59,8 metros 93,3±11,2 predicho 99,0±16,3 predicho 115,6±26,4 cmH ₂ O	182,1±52,6 cmH ₂ O 139,4±20,8 cmH ₂ O 95,7±12,7 predicho 95,7±12,7 predicho metros
Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H, 2018 (14)	64 cmH ₂ O 64 cmH ₂ O 73 predicho	400 metros 400 metros (4) 68 cmH ₂ O predicho	(-7) 62 cmH ₂ O (6) 88 cmH ₂ O (-7) 57 predicho metros (-20) 400 predicho metros

Fuente: Elaboración Propia.

Respecto a la descripción del entrenamiento en el Cuadro 2, se evidencia los métodos de fuerza y resistencia a los cuales se sometieron los pacientes de cada estudio para observar la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio mediante los protocolos que realizaron cada grupo de intervención, donde se manifiesta que en el estudio de Nur-Karadallı y col. (13) se utilizó un dispositivo con un umbral de presión mediante el Pimax dando un valor medido del 40 % para determinar una nueva carga de trabajo semanalmente, con sesiones de 10 a 15 repeticiones, en contraste, en el estudio de Naz y col. (14), se incluyeron ejercicios de respiración (respiración con labios fruncidos, respiración diafragmática con expansión torácica profunda y basal), entrenamiento de fuerza para miembros superiores e inferiores (uso de pesas libres con resistencia calibrada según la tolerancia individual del paciente) y estiramiento, supervisados durante 12 semanas. El número de repeticiones comenzó con 8 y progresó a 10 y se les instruyó dándoles una guía para seguir el protocolo de entrenamiento en casa.

Por otra parte, los resultados descritos en los desenlaces clínicos medidos en el Cuadro 3 evidencia la existencia de un cambio significativo en las variables de capacidad de ejercicio funcional y máxima, así como la fuerza de los músculos respiratorios. Esto se observa en el estudio de Nur-Karadallı y col. (13), donde la PEM tuvo un aumento de 20 cmH₂O en el grupo control y de 51,4 cmH₂O en el grupo intervención, a diferencia del estudio Naz y col. (14), donde se evidencia una disminución en el PEM de 7 cmH₂O en los 2 grupos valorados. Asimismo, con respecto al estudio de Nur-Karadallı y col. (13) los datos de la PIM tanto en el grupo de intervención como el grupo control aumentaron 47,1 cmH₂O y 13,3 cmH₂O respectivamente, de igual manera en el estudio de Naz y col. (14) se encuentra un aumento de 6 y 4 cmH₂O respecto al grupo intervención y control respectivamente, esto permite inferir que el incluir en el entrenamiento dispositivos de carga de umbral de presión aumenta la fuerza de los músculos respiratorios y por ende la tolerancia al esfuerzo durante el ejercicio.

Respecto al VEF1, en el grupo control del estudio de Nur-Karadallı y col. (13) hubo un incremento de 5,7 mL, en relación con el grupo intervención que obtuvo un aumento de

2,4 mL. Ahora bien, en el estudio de Naz y col. (14) se evidencio en el grupo intervención una disminución de 7 mL, en comparación del grupo control que obtuvo un aumento de 1 mL, esto demuestra la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio al optimizar la fuerza de los músculos espiratorios, la mecánica ventilatoria y, en consecuencia, el metabolismo aerobio.

En consecuencia, basado en lo establecido por la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud y el Ministerio de Salud en Colombia, la distancia recorrida en el test de la caminata de los 6 minutos para medir la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los pacientes durante la rehabilitación debe ser de 32 metros entre el test previo y el posterior (15). Por lo anterior, en el grupo control del estudio de Nur-Karadallı y col. (13) hubo un aumentó en la distancia recorrida durante la caminata de 6 min de 12 m, en relación con el grupo de intervención que tuvo un aumento considerablemente significativo de 66 m, en contraste, en el estudio de Naz y col. (14) el grupo intervención obtuvo una disminución de 20 m recorridos, y en el grupo control se halló un aumentó de 40 m. Este último hallazgo permite inferir que el protocolo utilizado en el estudio de Naz y col. (14) para el entrenamiento muscular respiratorio en los pacientes con Sarcoidosis en estadios 3 y 4 de la enfermedad no es lo suficientemente efectivo.

Ahora bien, en la Figura 2 se observan los resultados de la aplicación de la escala PEDro en los estudios incluidos, la puntuación obtenida en el artículo de Nur-Karadallı y col. (13) tuvo una puntuación de 11/11, y el escrito por los autores Naz y col. (14), tuvo una puntuación de 7/11.

DISCUSIÓN

En la rehabilitación pulmonar de los pacientes con Sarcoidosis el objetivo principal es lograr a través del entrenamiento muscular respiratorio una mayor funcionalidad e independencia en las actividades de la vida diaria de los pacientes, esto se evidencia en el estudio de Kullberga y col. (16) quienes señalan que el entrenamiento muscular respiratorio es una forma no invasiva de mejorar la fatiga, la disnea y la calidad de vida

EFFECTIVIDAD DEL ENTRENAMIENTO MUSCULAR RESPIRATORIO

Estudio	1. Los criterios de elección fueron especificados	2. Los sujetos fueron asignados al azar a los grupos	3. La asignación fue oculta	4. Los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes	5. Todos los sujetos fueron cegados	6. Todos los terapeutas que administraron la terapia fueron cegados	7. Todos los evaluadores que midieron al menos un resultado clave fueron cegados	8. Las medidas de al menos uno de los resultados clave fueron obtenidas de más del 85% de los sujetos inicialmente asignados a los grupos	9. Se presentaron resultados de todos los sujetos que recibieron tratamiento o fueron asignados al grupo control, o cuando esto no pudo ser, los datos para al menos un resultado clave fueron analizados por "intención de tratar"	10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron informados para al menos un resultado clave	11. El estudio proporciona medidas puntuales y de variabilidad para al menos un resultado clave	Total
Nur-Karadallı M, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, y col. 2016(13)												11
Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H, 2018(14)												7
Convenciones:	0	1										

Figura 2. Evaluación de la escala MINORS en los estudios observacionales.

de los pacientes con Sarcoidosis sin evidenciar eventos adversos. Asimismo, en los resultados de esta revisión se observó que tanto en el estudio de Nur-Karadallı, y col. (13) como en el de Naz y col. (14), el entrenamiento de los músculos respiratorios se puede incluir de forma segura y eficaz en los programas de rehabilitación pulmonar, demostrando mejorar la capacidad de ejercicio funcional y máxima, la fuerza de los músculos respiratorios y por ende la percepción de fatiga severa y disnea en sujetos con Sarcoidosis.

Agregado a lo anterior, los resultados de esta revisión permitieron evidenciar diferencias significativas en las pruebas de PIM y PEM en los grupos de intervención (13,14), ya que se demostró un aumento de 47,1 cmH₂O en la PIM y 51,4 cmH₂O en la PEM del estudio llevado a cabo por Nur-Karadallı y col.(13), en comparación con lo evidenciado en el estudio de Naz y col. (14) donde se evidenció un aumento de 6 cmH₂O en la PIM y una disminución de 7 cmH₂O en la PEM, aunque, es importante resaltar que en este último estudio se incluyeron exclusivamente pacientes con Sarcoidosis en etapa 3 y 4, consideradas fases avanzadas y limitantes de esta afección dados los cambios parenquimatosos y formación de masas a nivel pulmonar (17). Por tanto, para la evaluación de la fuerza muscular respiratoria es indispensable considerar el estadio de la enfermedad.

Asimismo, en los estudios de Nur-Karadallı y col. (13) y Naz y col. (14) se observó un resultado

poco significativo en los grupos intervención respecto al volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), ya que se evidenció un aumento de 2,4 mililitros y una disminución de 7 mililitros respectivamente, estos hallazgos presentan similitud con los datos analizados en el estudio de Grongstad y col. (18) quienes señalaron una reducción no significativa del VEF1 en los pacientes con Sarcoidosis durante un programa de rehabilitación pulmonar de cuatro semanas, partiendo de un volumen basal predicho de 82±22.

Por otra parte, se evidenció que la caminata de los 6 minutos en el grupo intervención del estudio de Nur-Karadallı y col. (13) tuvo un aumento de 66 metros, en comparación con lo evidenciado en el estudio de Naz y col. (14) donde se observó una disminución de 20 metros, aunque, es importante resaltar que este último estudio incluyó exclusivamente pacientes con Sarcoidosis en etapa 3 y 4, siendo estas las etapas más avanzadas de la enfermedad. Del mismo modo, los estudios de Holland y col. (19) y Holland y col. (20) incluyeron pacientes con Enfermedades Pulmonares Intersticiales (EPI) en programas de rehabilitación pulmonar evidenciando una disminución en la capacidad vital forzada sin diferencia significativa en los grupos, sin embargo, no fue sino hasta 6 meses después del entrenamiento físico que los pacientes mejoraron la capacidad de ejercicio y los síntomas asociados a su enfermedad.

CONCLUSIONES

No existe suficiente evidencia científica respecto a la efectividad del entrenamiento muscular respiratorio en los programas de rehabilitación pulmonar en pacientes con Sarcoidosis, sin embargo, el entrenamiento muscular respiratorio en sujetos con etapas tempranas de la enfermedad ha logrado aumentar la capacidad de ejercicio funcional y máxima, así como la fuerza de los músculos respiratorios contribuyendo a disminuir la percepción de fatiga severa y disnea.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali.

Financiamiento: No se recibió apoyo financiero.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Bravo Acosta T, Díaz A, Lino P, Del Valle AO, Lara Alfredo J, López Bueno, et al. Entrenamiento de los músculos respiratorios. *Rev Cub Med Mil.* 2005;34(1).
- Beneficios de la rehabilitación y fisioterapia respiratoria. Páginas clínicas vitaudio, actualidad, noticias e información de interés. 2019. Disponible en: <http://www.vitaudio.es/actualidad/209-beneficios-de-la-rehabilitacion-y-fisioterapia-respiratoria>
- Chavarriaga-Restrepo A, López-Amaya JE, Mesa-Navas MA, Velásquez-Franco CJ. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. *Iatreia.* 2019;32(3).
- Mussetti A, Vignoli L, Curbelo P, Meerovich E. Sarcoidosis pulmonar. *Neumol Cir Torax.* 2006;65(Suppl: 3):36-46.
- Triñanes Pego Y, Atienza Merino G, Nogueira Fandiño P, Grunwald Cerezo M, Romero Yuste S, Pérez Álvarez R, et al. Sarcoidosis: información para pacientes y familiares. *Rev Avalia-t.* 2015;201407.
- Lan CC, Chu WH, Yang MC, Lee CH, WY, Wu CP. Beneficios de la rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC y capacidad de ejercicio normal. *Resp Care.* 2013;58(9):1482-1488.
- Neves LF, Reis MH, Plentz RDM, Matte DL, Coronel CC, Sbruzzi G. Expiratory and Expiratory Plus Inspiratory Muscle Training Improves Respiratory Muscle Strength in Subjects With COPD: Systematic Review. *Resp Care.* 2014;59(9):1381-1388.
- Cruz-Bermúdez HF, Moreno-Collazos JE. Aplicación del test de caminata de 6 minutos en la valoración del sujeto con EPOC. *Rev Fac Cienc Salud UDES.* 2014;1(2):120-124.
- Fuentealba-Torres MÁ, Lagos Sánchez Z, Alves de Araújo Püschel V, Cartagena D. Systematic Reviews to strengthen evidence-based nursing practice. *Aquichan.* 2021;21(4):1-15.
- Püschel VA de A, Lockwood C. Translating knowledge: Joanna Briggs Institute's expertise. *Rev Esc Enferm USP.* 2018;52:e03344.
- Chambergo-Michilot D, Diaz-Barrera ME, Benites-Zapata VA. Revisión de alcance, revisiones paraguayas y síntesis enfocada en revisión de mapas: aspectos metodológicos y aplicaciones. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2021;38(1):136-142.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ.* 2021;372:n71.
- Nur-Karadalli M, Boşnak-Güçlü M, Camcıoğlu B, Kokturk N, Türkteş H. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects with Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Resp Care.* 2016;61(4):483-494.
- Naz I, Ozalevli S, Ozkan S, Sahin H. Efficacy of a Structured Exercise Program for Improving Functional Capacity and Quality of Life in Patients with Stage 3 and 4 Sarcoidosis. A Randomized Controlled Trial. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38:124-130.
- Manual de medición de la caminata de seis minutos: Convenio 519 de 2015. OMS y MinSalud. 2016;1.6:13.
- Kullberga S, Rivera NV, Eriksson MJ, Grunewald J, Eklunda A. High-intensity resistance training in newly diagnosed sarcoidosis- an exploratory study of effects on lung function, muscle strength, fatigue, dyspnea, health-related quality of life and lung immune cells. *Euro Clin Respiratory J.* 2020;7:1.
- Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):527-534.
- Grongstad A, Vøllestad NK, Oldervoll LM, Spruit MA, Edvardsen A. El impacto agudo del entrenamiento de resistencia sobre la fatiga en pacientes con Sarcoidosis pulmonar. *Chr Resp Dis.* 2020;17:1-10.
- Holland AE, Hill CJ, Glaspole I, Goh N, McDonald CF. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Resp Med.* 2012;106(3):429-435.
- Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short-term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax.* 2008;63(6):549-554.

Anemia hemolítica autoinmune: una visión actual desde la inmunopatogenia hasta el tratamiento

Autoimmune hemolytic anemia: A current view from immunopathogenesis to treatment

Francis Crespo Serrano¹, Soriuska Mayora Hernández², Inirida Belisario Gómez¹, Christian Medina³, Alexis García Piñero⁴

RESUMEN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno autoinmune heterogéneo adquirido caracterizado por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos presentes en eritrocitos autólogos. Constituye una enfermedad relativamente rara, con una incidencia estimada de 1 a 3 casos en 100 000 personas por año. Según el tipo y la concentración del autoanticuerpo, la destrucción de los eritrocitos puede ocurrir por fagocitosis extravascular de glóbulos rojos en el bazo, el hígado y la médula ósea, o por lisis de los eritrocitos mediada por el complemento a nivel intravascular. La AHAI puede ser primaria/idiopáticas o secundarias a infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas,

particularmente trastornos linfoproliferativos y fármacos. El diagnóstico de AHAI se debe hacer a través de un enfoque gradual que tiene como objetivo identificar la evidencia clínica y de laboratorio de hemólisis, determinando la naturaleza inmune de la hemólisis a través de la prueba de antiglobulina directa (DAT). El tratamiento de la AHAI es individualizado y depende del mecanismo implicado, los síntomas clínicos, su gravedad y presencia de comorbilidades. Los nuevos tratamientos se dirigen principalmente a la producción de autoanticuerpos por el compartimento de linfocitos B, a la descomposición final de los eritrocitos por el complemento o por el sistema de fagocitos mononucleares y se destinan a los pacientes con refractariedad a tratamientos de primera y segunda línea.

Palabras clave: Anemia hemolítica autoinmune, autoanticuerpo, glóbulos rojos.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.16>

ORCID: 0000-0003-2720-0435¹

ORCID: 0000-0002-7194-7264²

ORCID: 0000-0002-1183-3927³

ORCID: 0000-0003-2056-0075⁴

ORCID: 0000-0002-2354-0160⁵

¹Inmunólogo Clínico, Médico investigador, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

Recibido: 25 de enero 2023
Aceptado: 13 de febrero 2023

²Inmunólogo Básico, Coordinador de laboratorio, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

³Médico Cirujano, Asistente investigador, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV

⁴Inmunólogo Clínico, Coordinador de extensión, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

Autor de correspondencia: Francis Crespo. E-mail: drafranciscespo@gmail.com

SUMMARY

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is an acquired heterogeneous autoimmune disorder characterized by the development of antibodies directed against antigens present on autologous erythrocytes. It is a relatively rare disease, with an estimated incidence of 1 to 3 cases in 100,000 people per year. Depending on the type and concentration of autoantibody, red blood cell destruction can occur by extravascular phagocytosis of red blood cells in the spleen, liver, and bone marrow, or by complement-mediated intravascular lysis of red blood cells. AIHA can be primary/idiopathic or secondary to infections, autoimmune diseases, malignancies, particularly lymphoproliferative disorders, and drugs. The diagnosis of AIHA should be made through a stepwise approach that aims to identify clinical and laboratory evidence of hemolysis, and then determine the immune nature of the hemolysis with the direct antiglobulin test (DAT). AIHA treatment is individualized and depends on the mechanism involved, the clinical symptoms, their severity, and the presence of comorbidities. The new treatments are directed mainly at the production of autoantibodies by the B lymphocyte compartment, at the final breakdown of erythrocytes by the complement or by the mononuclear phagocyte system and are intended for patients with refractoriness to first- and second-line treatments.

Keywords: *Autoimmune hemolytic anemia, autoantibody, red blood cells.*

INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno inmune caracterizado por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana eritrocitaria lo cual genera acortamiento de la vida media de los hematíes (1).

La etiología de la AHAI es considerada multifactorial y diversos factores de riesgo, tanto endógenos como exógenos han sido descritos para el desarrollo de este trastorno. Entre los factores descritos encontramos medicamentos, infecciones, enfermedades autoinmunes, tumores sólidos, neoplasias hematológicas y síndromes congénitos. Incluso está bajo investigación el riesgo de estresores emocionales y la contaminación ambiental que condicionen la relación con la pérdida de la tolerancia inmunológica (2).

Los tipos serológicos de la AHAI dependen de las características térmicas del autoanticuerpo involucrado, así como la realización de la prueba de antiglobulina directa (DAT), incluyéndose la AHAI caliente, enfermedad por aglutininas frías (EAF), AHAI tipo mixta y la criohemoglobinuria paroxística (CHP). La EAF primaria incluye desórdenes linfoproliferativos de bajo grado o linfoproliferación de linfocitos B en medula ósea. Además, la presencia de aglutininas frías en el desarrollo de otras enfermedades como lupus eritematoso sistémico, linfomas agresivos o infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* o *Epstein-Barr* es definido como síndrome de aglutininas frías (2, 3).

La gravedad de esta enfermedad, junto a la condición subyacente de cada paciente y las terapias utilizadas para tratar la AHAI pueden conducir a diversas complicaciones, tales como infecciones, trombosis y mortalidad. Recientemente, el tratamiento de AHAI se ha definido más claramente para las formas ‘caliente’, pero todavía existe una enorme zona gris para las condiciones mixtas y superpuestas que merecen una consideración separada tanto desde el punto de vista inmunopatogénico como diagnóstico (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que en la actualidad a nivel mundial hay una incidencia de AHAI de 1,77 casos por cada 100 000 personas cada año, siendo la AHAI caliente (AHAIc) la forma más común, representando aproximadamente los dos tercios de todos los casos 60 %-70 %, seguido por la EAF con el 15 %-20 % de los casos, encontrándose en mayor frecuencia en la séptima y octava décadas de la vida, las formas mixtas que muestran características comunes de AHAIc y EAF 5 %-10 % y finalmente la CHP entre 1-5 % siendo la menos frecuente. El riesgo de padecer AHAI incrementa en mayores de 50 años, encontrándose que en la séptima década de la vida se incrementa 5 veces el riesgo de padecer AHAIc en comparación con la cuarta década. A diferencia de la CHP que es una enfermedad muy rara y se presenta con mayor incidencia en edades pediátricas (3). En referencia al pronóstico, se ha observado que la supervivencia en adultos es

del 91 % al año, 75 % a los 5 años y 73 % a los 10 años, en la edad pediátrica suele ser aguda y transitoria, asociada principalmente a infecciones virales y del tipo AHAIc (4,5).

ASOCIACIONES GENÉTICAS

La AHAI se ha asociado según estudios iniciales con los genes HLA específicos, demostrando una fuerte asociación con el locus HLA-B, particularmente HLA-B8, HLA-BW6; Posteriormente, se investigó la asociación entre los antígenos HLA clase II (DR y DQ) con la producción de autoanticuerpos contra los glóbulos rojos, y los resultados mostraron que la frecuencia de HLA-DQ6 era menos frecuente en individuos con prueba directa de antiglobulina (DAT) positiva, la frecuencia de HLA-DQ6 fue alta en individuos con DAT positivo asintomáticos, donantes de sangre voluntarios; por lo que se concluyó, que el HLA-DQ6 puede tener una asociación negativa con un resultado DAT positivo en pacientes con evidencia de hemólisis, y puede ser un antígeno de resistencia para autoanticuerpos de glóbulos rojos clínicamente relevantes (6-8).

Para investigar la base molecular de la respuesta autoinmune a los antígenos de carbohidratos “i” y “I” relacionados, los estudios se centraron en la configuración de la región variable de las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina (IGHV y IGKV, respectivamente), ésta última codifica autoanticuerpos AIHA y muestra reordenamientos estereotipados tanto en las formas primarias y en las secundarias a trastornos linfoproliferativos. En particular, IGHV4-34, IGHV3, y los genes IGKV3-20, responsables de la unión al antígeno I, son los más representados en la AHAI fría (9). Con respecto a la inmunidad celular se ha reportado que el polimorfismo G del gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y el polimorfismo A/G de la linfotóxina- α (LT- α) pueden representar factores de riesgo para el desarrollo de AHAI primaria o secundaria, y está presente con una frecuencia significativamente mayor en aquellos pacientes que presentan AHAI asociada a leucemia linfocítica crónica (LLC). Mutaciones de los genes KMT2D o KDM6A (mutación heterocigota p.V2551SfsX32) y del gen CARD11 (mutaciones somáticas c.734T>C) se han determinado en el

69 % y el 31 % de los pacientes con AIHAc, los mismos están implicados en la tolerancia y la maduración del sistema inmunológico. Se han descrito clones de linfocitos T CD8+ autorreactivos en aproximadamente el 50 % de los casos de pacientes con AHAI (10,11). Algunas mutaciones de genes implicados en inmunodeficiencias primarias han sido detectadas en aproximadamente el 40 % de los pacientes pediátricos con AHAI (TNFRSF6, CTLA4, STAT3, PIK3CD, CBL, ADAR1, LRBA, RAG1 y KRAS), estos pacientes presentaron forma grave de la enfermedad, combinada con trombocitopenia autoinmune (Síndrome de Evans) y menor respuesta a tratamiento, lo cual sugiere que la mayor carga genómica en los casos pediátricos tiene implicaciones terapéuticas: los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden ser más propensos a la hipogammaglobulinemia persistente o a presentar infecciones después de la inmunosupresión (11,12).

INMUNOPATOGENIA

La AHAI es una enfermedad heterogénea, que es causada por anticuerpos dirigidos directamente contra los glóbulos rojos, con o sin activación del complemento. En general la AHAI puede ser primaria (idiopática 50 %) o secundaria a otra condición como un fenómeno linfoproliferativo (20 %), infecciones (20 %) o autoinmunidad. El mecanismo de destrucción de los glóbulos rojos se puede dividir según el sitio donde ocurra la hemólisis, intravascular y extravascular. La patogenia de la AHAI es compleja e involucra la producción de anticuerpos por los linfocitos B contra los antígenos de los eritrocitos; la destrucción de los eritrocitos por el sistema fagocítico mononuclear junto a la activación de la cascada del complemento, que a su vez conducen la alteración de la homeostasis de los linfocitos T (2,3) (Figura 1).

Los autoanticuerpos anti-eritrocitos son producidos principalmente por los linfocitos B en diferentes etapas de maduración. Las especificidades típicas de este tipo de autoanticuerpos son anti-e, anti-E, anti-C y anti-D, es decir, dirigidos principalmente a antígenos proteicos del sistema Rh (*Rhesus*) que se encuentran exclusivamente en los glóbulos rojos, pero no en los tejidos. Los autoanticuerpos de

tipo IgG de la AHAI caliente, son principalmente policlonales y producido por linfocitos no malignos autorreactivos que residen en la médula ósea y el bazo, mientras que del tipo IgM de la EAF o AHAI fría, es más a menudo monoclonal y se sustenta en un infiltrado de médula ósea linfoide CD20+ y CD5+. También se ha encontrado autoanticuerpos de tipo IgG policlonales en la LLC en el 90 % de los casos (2,4).

Por el compartimiento de los linfocitos T en la inmunopatogenia de la AHAI, se instaura un desbalance entre los linfocitos T cooperadores (Th1, Tfh, Th17) y los linfocitos T reguladores (Tregs), y la producción de varias citoquinas que favorecen la pérdida de la tolerancia inmune. Existe una heterogeneidad de la respuesta inmunitaria en los pacientes con AHAI, a menudo evaluados en diferentes etapas de la enfermedad (aparición, remisión y recaída) y bajo diversas condiciones (3,13,14).

Se ha descrito la respuesta Th2 como hiperactiva, por el aumento constante de interleucina IL-4, IL-6 e IL-10 en pacientes con AHAI en comparación a controles sanos y a su vez una disminución de interferón gamma (IFN- γ), promoviendo la autoinmunidad humoral. Además, la IL-10 tiene propiedades antiinflamatorias y reguladoras, por lo que su disregulación comúnmente contribuye a la pérdida de la tolerancia de los autoantígenos de los glóbulos rojos, conllevando a la producción de autoanticuerpos (2).

La inmunidad celular también está involucrada, con actividad elevada de linfocitos T CD8+ citotóxicos, linfocitos Natural Killer (LiNK), macrófagos activados y niveles aumentados de IL-2 e IL-12 que promueven la diferenciación Th1. El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es otra citocina reguladora cuyos niveles se encontraron elevados en pacientes con AHAI. El TGF- β favorece la diferenciación de Th17, que producen IL-17 amplificando la función proinflamatoria junto a la disminución de los linfocitos T-reg. Finalmente, se han implicado también la participación de los linfocitos T CD4+, que contribuyen a generar linfocitos B de memoria y células plasmáticas de larga vida, en la producción de autoanticuerpos en la AHAI (2,3).

La hemólisis extravascular ocurre principalmente en el bazo, es mediada por el sistema

monocítico/macrófago, que es típico de la AHAI caliente. El mecanismo incluye el reconocimiento del fragmento Fc de IgG por parte de las células del sistema monocito-macrófago con la consiguiente fagocitosis de los eritrocitos y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (por sus siglas en inglés ADCC). Además, otras células inmunitarias como los LiNK y los neutrófilos que expresan receptores para el fragmento Fc de IgG pueden mediar la lisis de los eritrocitos mediante ADCC. El bazo es un órgano linfático primario capsulado, estructuralmente formado por dos tipos de tejido pulpa blanca y pulpa roja, los nódulos linfoides ubicados en la pulpa blanca están compuestos principalmente por linfocitos B foliculares que son capaces de producir anticuerpos. El sistema monocítico/macrófago también está implicado en la hemólisis extravascular mediada por el complemento (C3b), que se produce principalmente en los órganos linfoides y el hígado (2) (Figura 1).

El sistema del complemento se activa a través de la vía clásica, principalmente por IgM pentamérica (implicada en EAF), pero también por abundante IgG monomérica, también dependiendo de las subclases. Esto da como resultado la lisis y fagocitosis de las células cubiertas por C3b (hemólisis extravascular) o, en menor medida, la activación terminal del complemento, con formación del complejo de ataque a la membrana y hemólisis intravascular (2,3).

Las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (EAF) están mediadas por autoanticuerpos caracterizados por una temperatura óptima de la reacción antígeno-anticuerpo de 0-4 °C. Las crioaglutininas (CA) son anticuerpos reactivos al frío que pueden aglutinar glóbulos rojos. Las anemias hemolíticas autoinmunes mediadas por CA se pueden dividir en enfermedad por crioaglutininas (CAD), que es una entidad clínico-patológica bien definida y un trastorno linfoproliferativo clonal, y el síndrome de crioaglutininas secundario (SCA), en el que se presenta un cuadro similar de crioaglutininas y la anemia es secundaria a otra enfermedad clínica distinta. Por lo tanto, la patogenia de la CAD es bastante diferente de la de las enfermedades autoinmunitarias policlonales como la AHAIc (5). Las aglutininas frías, reaccionan predominantemente con antígenos

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

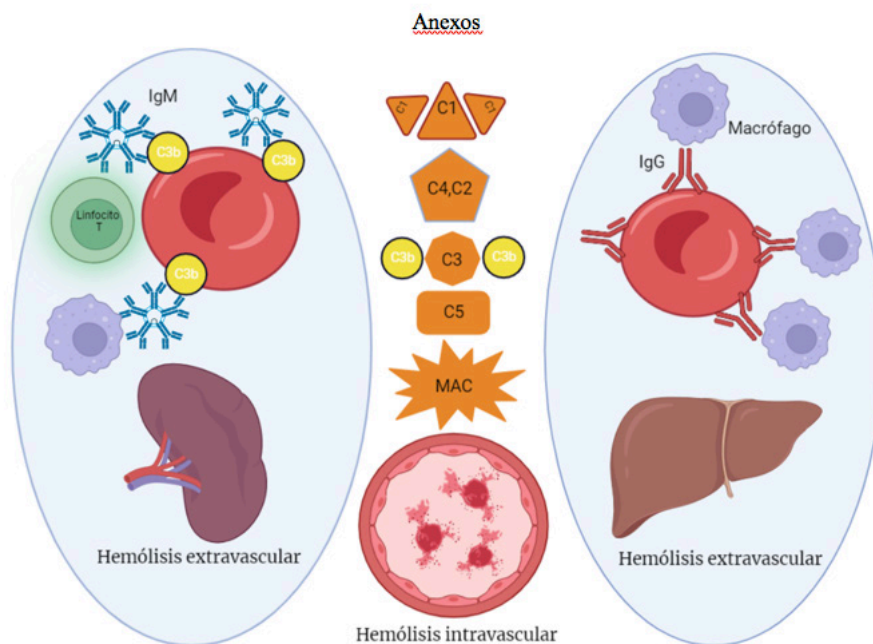


Figura 1. Inmunopatogenia de la AHAI: mecanismos inmunológicos implicados en la destrucción de los eritrocitos en compartimiento intracelular y extracelular. Se observan varios efectores tanto celulares como humorales responsables del ataque del sistema inmune contra los eritrocitos: macrófagos, linfocitos T, IgM anti-eritrocito, IgG anti-eritrocito, componentes de la cascada del complemento.

de glóbulos rojos de tipo carbohidrato, es decir, Ii, MN y P. Las aglutininas frías reactivas al P reconocen el antígeno P1 o el criptoantígeno Pr expuesto en los glóbulos rojos más fácilmente después del tratamiento con papaína. De hecho, se sabe que el tratamiento de los glóbulos rojos con esta enzima elimina compuestos ricos en ácido siálico de la superficie, incluido el antígeno T. Por lo tanto, las lectinas de la superfamilia de inmunoglobulinas que se unen al ácido siálico han permitido confirmar la dependencia del ácido siálico de la unión de ciertos autoanticuerpos. Esto hace que tales anticuerpos se parezcan a los anticuerpos protectores inducidos por la vacunación con algunos polisacáridos bacterianos (neumococo 23V). Los patógenos bacterianos evaden la vigilancia inmunológica al decorar sus superficies con polisacáridos que comparten una amplia homología estructural con los antígenos de tejidos humanos, provocando de nuevo el mimetismo molecular (6). La mayoría de las

CA tienen especificidad por los antígenos de carbohidratos “I”, “i” del sistema de grupos sanguíneos (6,7). Las densidades de los antígenos “I” e “i” en la superficie de los glóbulos rojos son inversamente proporcionales entre sí. Solo el antígeno “i” se expresa en los glóbulos rojos de neonatos, mientras que el antígeno “I” predomina a partir de los 18 meses de edad. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes excepto en los niños menores de 18 meses, las CA específicas para el antígeno I son más patológicas que aquellas con especificidad anti-i. Ocasionalmente, las CA son específicas para el antígeno “Pr” de la proteína de superficie de los glóbulos rojos, y estas CA pueden ser altamente inmunopatológicas (7).

En general, las CA en CAD son IgMκ monoclonales (15). Solamente el 7 % de los casos muestran restricción de cadena ligera λ, mientras que la CA de la clase IgG ocurre en menos del 5 %, la hemólisis está mediada por la vía clásica

del complemento y, por lo tanto, puede dar lugar a la generación de anafilotoxinas, como el producto de división del complemento 3a (C3a) y, hasta cierto punto, C5a. La IgM unida a antígeno es un potente activador del complemento (16,17). Después de la unión inducida por el frío de CA a los glóbulos rojos durante el paso a través de las partes acras de la circulación, el complejo antígeno-anticuerpo (AgAb) induce la fijación de la proteína del complemento C1q y, por lo tanto, la activación del complemento por la vía clásica (17,18). La esterasa C1 activa C4 y C2, generando así convertasa C3 que da como resultado la formación de C3a, una anafilotoxina soluble, y C3b, una opsonina con actividad enzimática (17,19). Sobre el recalentamiento a 37 °C en la circulación central y desprendimiento de CA, C3b permanece unido y los glóbulos rojos opsonizados por C3b sufren fagocitosis por el sistema fagocítico mononuclear, principalmente en el hígado (17,20). Este proceso también se conoce como hemólisis extravascular. En las células supervivientes, el C3b unido a la superficie se degrada en sus productos divididos más o menos inactivos iC3b, C3c y C3d. La activación del complemento puede proceder más allá del paso de formación de C3b mediante la unión del complejo C4bC2a a C3b, generando así la convertasa C5 (17). Esta enzima inicia la cascada terminal del complemento al dividir C5 en C5a, una anafilotoxina potente, y C5b, que permanece unida a la célula. C5b puede unirse a C6, C7, C8 y C9, lo que da como resultado la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y la hemólisis intravascular. Sin embargo, debido a la inhibición por proteínas reguladoras unidas a la superficie, como CD55 y CD59, la activación del complemento a menudo no es suficiente para producir una activación clínicamente significativa de la vía terminal del complemento (20,21). Por lo tanto, el principal mecanismo de hemólisis en la enfermedad estable es la destrucción extravascular de eritrocitos recubiertos de C3b por el sistema fagocítico mononuclear. Sin embargo, en la enfermedad grave y la exacerbación aguda, puede haber un componente sustancial de hemólisis intravascular, como lo demuestra la aparición de hemoglobinuria en el 15 % de los pacientes.

Los casos raros de CAD que son mediados por IgG se comportan de manera diferente a la

enfermedad mediada por IgM en términos del efecto de la terapia (22). Entre las subclases de IgG, IgG3 activa el complemento de manera más eficiente que IgG1, mientras que IgG2 es un activador aún más débil e IgG4 no activa el sistema del complemento. Por lo tanto, los mecanismos de hemólisis pueden ser diferentes en la enfermedad mediada por IgG en comparación con la CAD típica mediada por IgM.

CLASIFICACIÓN

La AHAI se clasifica según las características térmicas de los autoanticuerpos. La AHAI caliente (AHAIc) se encuentra entre el 70 %-80 % de los casos; los anticuerpos implicados son IgG policlonal y la prueba de antiglobulina directa (DAT) es positiva para IgG o IgG más la fracción de complemento 3d (C3d). Se llama caliente porque los anticuerpos actúan a 37 °C y la densidad de los antígenos de estos glóbulos rojos por lo general no es lo suficientemente alto para fijar el complemento. Los macrófagos eliminan los glóbulos rojos opsonizados en sitios extravasculares (23,24).

Se ha determinado que el 50 % de los casos de la AHAIc son primaria e idiopática, el resto son considerados secundario a otros trastornos o medicamentos. Dentro de las inmunodeficiencias primarias que se asocian con un riesgo elevado para desarrollar AHAIc, se destaca el síndrome linfoproliferativo autoinmune, el cual es ocasionado por mutaciones de la línea germinal en los genes como FAS, FASLG o CASP10. Los medicamentos más comunes asociados con el desarrollo de AHAIc, son las penicilinas y cefalosporinas. La AHAIc a menudo se considera menos severa, sin embargo, la mortalidad por eventos vasculares (émbolos pulmonares, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) o de infección o sepsis puede acercarse al 5 % (25,26).

Por otro lado, la AHAI de anticuerpos fríos son mediadas por anticuerpos que a temperaturas óptimas entre 0-4 °C ocurre la reacción antígeno-anticuerpo. Este tipo de anemia se encuentra entre un 25 %-30 % de los casos de AHAI. La AHAI fría generalmente es llevada a cabo por anticuerpos monoclonales IgM, capaces de fijar complemento a bajas temperaturas generando

opsonización de glóbulos rojos y posterior lisis intravascular, con una prueba DAT que suele ser positiva solo para C3d. El primer consenso internacional de AHAI (2019), define la EAF como una forma de AHAI fría con un DAT positivo y C3d con títulos altos de aglutinina fría a 4 °C. La EAF es un desorden linfoproliferativo de linfocitos B clonales, considerándose una EAF primaria o idiopática, a diferencia del síndrome de aglutininas frías, el cual constituye un síndrome hematológico asociado a otras enfermedades como infecciones, desórdenes autoinmunes, evidencia de linfoma u otra malignidad (4,27).

La hemoglobinuria paroxística por frío (PCH, por sus siglas en inglés) generalmente ocurre en niños. La hemólisis puede ser severa e intravascular, pero típicamente es transitoria después de una infección. La PCH es causada por un anticuerpo IgG bifásico que se une a los glóbulos rojos a baja temperatura y provoca la liberación mediada por el complemento, con la posterior lisis a medida que aumenta la temperatura. Se puede diagnosticar en pacientes con AHAI y prueba de DAT positiva. Las pruebas deben ser consideradas en pacientes con AHAI y un DAT positivo para C3d ± IgG, cuando se ha excluido EAF y hay hemoglobinuria, síntomas asociados al resfriado, características atípicas, o pacientes menores de 18 años (28,29).

La especificidad de los autoanticuerpos en PCH suele ser anti-P, en contraste con EAF, cuya especificidad suele ser anti-I, pero a veces es anti-i o anti-Pr. Los autoanticuerpos calientes AHAI generalmente se dirigen contra una alta variedad de antígenos en la superficie de los glóbulos rojos, pero 3 % tienen especificidad (p. ej., anti-e). Los criterios para el diagnóstico de AHAI y sus subtipos, así como definiciones de respuesta al tratamiento, han variado entre los estudios (29).

DIAGNÓSTICO

Los individuos evaluados para AHAI probablemente mostrarán evidencia de anemia y hemólisis en diferentes pruebas de laboratorio, siendo la más básica y común de ellas la hematología completa. Otros parámetros como la bilirrubina, ferritina y la enzima lactato deshidrogenasa también pueden verse alterados

en estos individuos. Una vez comprobada esta anomalía es cuando se procede a evaluar las posibles causas por las cuales los glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés) circulantes están siendo destruidos (30,31).

La prueba de anti-globulina, también denominado prueba de Coombs (DAT), fue establecida como herramienta diagnóstica en el año 1945 por su creador R.R. Coombs y detecta la presencia de anticuerpos contra los glóbulos rojos circulantes, los cuales son capaces de producir hemólisis (32). Esta forma de detectar inmunoglobulinas y complemento unidos a la membrana de los RBC es la principal prueba disponible para el diagnóstico y clasificación de las anemias hemolíticas. Para evaluar la presencia de anticuerpos adheridos a los glóbulos rojos se utilizan antiglobulinas humanas (AGH) (33).

La prueba de antiglobulina puede ser directa (TAGD) o indirecta (TAGI), el principio de la prueba directa en su forma clásica de tubo de ensayo se basa en detectar la presencia de anticuerpos o complemento adheridos directamente en la superficie de los glóbulos rojos, para ello se debe aislar mediante lavado con solución salina los glóbulos rojos del paciente, este procedimiento remueve los anticuerpos libres, los cuales podrían interferir en la correcta lectura del resultado (34). Posteriormente se añade a las células del paciente el reactivo denominado suero de Coombs, el cual consiste en una solución que contiene anticuerpos contra globulinas humanas y la muestra es centrifugada. Si la reacción es positiva ocurrirá la aglutinación, la cual será observada en el fondo del tubo de ensayo y a esta se le asignará un número en la escala de valor de trazas (o muy pocos anticuerpos) a 4+ (mayor nivel de anticuerpos), si la aglutinación no ocurre entonces el resultado es negativo (32). La muestra de elección para el TAGD se trata de sangre periférica anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) ya que es necesario quelar el calcio para impedir la adherencia *in vitro* del complemento C3 (35).

Actualmente existen una serie de métodos disponibles para AGD directamente desde el método de tubo de ensayo convencional, tecnología de aglutinación en columna (TGC), ensayo de antiglobulina ligada a enzima, AGD radiomarcado y citometría de flujo. Cada una

con sus propias ventajas y desventajas. Aunque el método manual sigue siendo la prueba más destacada en el diagnóstico de AHAI, existen algunos inconvenientes a saber, tiene la desventaja de que es menos sensible para la detección de inmunoglobulina unida a glóbulos rojos. Además, requiere un lavado meticuloso de los glóbulos rojos, lo que puede resultar engorroso. Entre el 2 % y el 10 % de todos los pacientes con AHAI son Coombs negativos, lo cual es probablemente debido a la sensibilidad variable de la prueba, además de otros factores. La TGC es fácil de realizar ya que evita la fase de lavado y es más sensible (93,5 %) en este método los glóbulos rojos se filtran a través de una matriz gelatinosa mezclada con reactivos antiglobulina humana. El gel atrapa los RBC aglutinados y los RBC no aglutinados pasan a través. La AGD radiomarcada también es muy sensible, pero tiene la gran desventaja de involucrar reactivos radiactivos (36).

Como todas las pruebas, el TAGD puede tener falsos negativos o positivos. Para las reacciones negativas se comprueban que los reactivos y condiciones de reacción sean apropiados mediante la adición de glóbulos rojos sensibilizados "células control"; sin embargo, este proceso no puede detectar todas las causas técnicas de resultados erróneos. Las causas más comunes de resultados falsos negativos son el lavado o centrifugación de la muestra de forma incorrecta o de manera insuficiente, lo que permite que los anticuerpos residuales no unidos permanezcan en el tubo y absorban el reactivo AGH (37).

Los resultados falsos positivos tienden a surgir cuando las muestras se degradan lo suficiente como para causar una unión no específica de los reactivos AGD. Otras causas de resultados falsos positivos incluyen la centrifugación excesiva lo que hace que los RBC estén demasiado agregados, baja agitación en el momento de la interpretación del resultado, un retraso prolongado en la prueba, una muestra coagulada, problemas de reactivos y factores inherentes al paciente como la aglutinación espontánea (38).

La prueba de antiglobulina directa por técnica de tubo convencional es el método más popular practicado en los bancos de sangre para

el diagnóstico de AHAI. Un TAGD positivo generalmente se considera indicativo de un diagnóstico de AHAI. Sin embargo, un TAGD negativo no descarta el diagnóstico. Estos pacientes identificados como AHAI Coombs negativos posiblemente portan un menor número de moléculas de IgG por RBC, y coinciden con un TAGD negativo (39).

La prueba de antiglobulina indirecta (TAGI): es una variante de la prueba de Coombs que busca anticuerpos presentes en la muestra de suero o plasma del paciente en lugar de los propios glóbulos rojos. La muestra es incubada con glóbulos rojos reactivos o sensibilizados y por último se añade el suero de Coombs. Si ocurre la aglutinación el resultado será positivo y significa que anticuerpos de tipo IgG contra los RBC están presentes. Recientemente, La citometría de flujo ha demostrado una mayor sensibilidad para la detección de Igs unida a los glóbulos rojos. Su uso también puede emplearse para confirmar sospechas clínicas que indiquen AHAI en casos TAGD negativos, ya que la técnica puede identificar eficazmente a estos pacientes con bajo niveles de autoanticuerpos. Las principales ventajas de los métodos de citometría de flujo son la velocidad, el número de parámetros que se pueden medir, la sensibilidad y la capacidad de cuantificar un gran número de células para un criterio particular (39) (Figura 2).

MANEJO TERAPEÚTICO

Durante mucho tiempo la intervención terapéutica se basó principalmente en el uso de los esteroides, administrados a dosis altas a menudo a largo plazo, y la esplenectomía como segunda línea. Estos tratamientos, aunque son altamente efectivos, condicionaban inconvenientes, particularmente el riesgo de efectos secundarios: metabólicos, mineralocorticoides y neurológicos, aumento de riesgo de infecciones y trombosis (40). Una terapia exitosa busca lograr niveles estables de hemoglobina por encima de los 10 g/dL, resolución de los síntomas y no dependencia a las transfusiones. Internacionalmente se han definidos los términos de respuesta, como el incremento de la hemoglobina por más de 2 g/dL o normalización de la misma sin la presencia de parámetros bioquímicos de hemólisis (41).

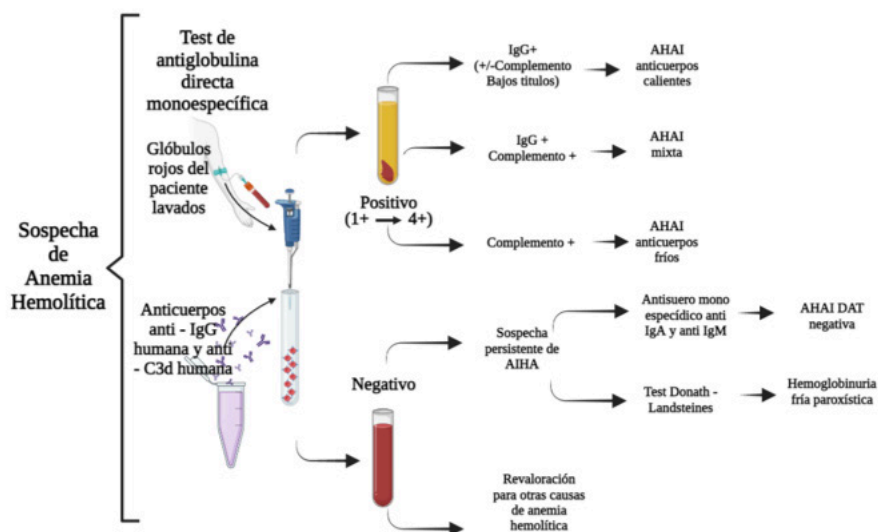


Figura 2. Diagnóstico de la AHAI. En presencia de una sospecha de anemia hemolítica se debe realizar el test de antiglobulina directa o DAT. Este se realiza con glóbulos rojos del paciente y anticuerpos anti – IgG humana y anti – C3d humana. El DAT es positivo cuando hay aglutinación y de esta positividad dependerá el tipo de AIHA. En el caso de un DAT negativo se procede a realizar otras pruebas diagnósticas para determinar causa. AHAI: anemia hemolítica autoinmune, IgG: Inmunoglobulina G, IgM: Inmunoglobulina M.

Las posibilidades terapéuticas para los pacientes con AHAI han aumentado, gracias a la disponibilidad de varios tratamientos. No obstante, aún existen casos de refractariedad que constituyen un desafío terapéutico. Dado que los mecanismos inmunopatogénicos son diferentes según el tipo de AHAI, para decidir el tratamiento es importante la distinción entre AHAIc y EAF. En ambas condiciones, se debe considerar la utilidad de las medidas de apoyo, que incluyen transfusiones, suplementos de nutrientes, agentes estimulantes de la eritropoyesis y profilaxis anticoagulante y antiinfecciosa (42) (Figura 3).

En la AHAIc los esteroides son definitivamente la terapia estándar de primera línea con una respuesta en el 75 %-80 % de los pacientes, pero con una tasa de curación estimada en solo el 20 %-30 % de los casos. La prednisona generalmente se administra en dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 1 a 3 semanas hasta que la hemoglobina es superior a 10 g/dL, luego decreciendo gradualmente y lentamente, durante un período no menor de 4 a 6 meses.

Este curso prolongado de esteroides disminuye significativamente el riesgo de recaída (43). En pacientes con hemólisis particularmente rápida y anemia muy grave, o casos complejos con trombocitopenia concomitante (Síndrome de Evans), se puede recomendar metilprednisolona intravenosa a dosis de 100-200 mg/día durante 7-10 días o 250-1 000 mg/día durante 1-3 días. Por lo general, se agrega un segundo fármaco si la prednisona no es efectiva dentro de las 2 a 3 semanas posteriores al inicio (44,45).

Otra opción para la terapia de primera línea en pacientes con AHAIc es el uso de rituximab con glucocorticoides. El rituximab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el CD20 del linfocito B maduro y linfocitos pre-B (23). En un ensayo controlado aleatorizado se demostró que la terapia combinada fue superior a la monoterapia con glucocorticoides. Un ensayo abierto de fase 3 que incluyó 64 pacientes, estos fueron asignados al azar, un grupo recibió monoterapia con prednisolona y el otro grupo terapia dual de prednisolona más rituximab

intravenoso (a una dosis de 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal semanalmente durante 4 semanas) y mostró tasas más altas de supervivencia libre de recaídas con terapia combinada, que con monoterapia a los 36 meses de seguimiento (70 % vs 45 %) (46,47).

En los pacientes refractarios o con recaídas después de rituximab, existen pocas opciones, incluidos los inmunosupresores citotóxicos como: la azatioprina, la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo y la ciclosporina. Sin embargo, estos fármacos tienen una eficacia limitada y toxicidades conocidas. La azatioprina suele administrarse como agente ahorrador de esteroides en dosis de 2 a 4 mg/kg durante al menos 1 a 3 meses con respuesta en 60 % a 70 % de los casos. La ciclofosfamida se administra como una dosis oral diaria de 50 a 100 mg o 800 mg/m²SC vía intravenosa mensual durante 4-5 ciclos, con una eficacia reportada entre 60 %-70 % de los casos, pero pocas respuestas sostenidas. Los efectos secundarios incluyen mielosupresión, infecciones, urotoxicidad, malignidad secundaria y problemas de fertilidad y teratogenicidad potencial (40). El micofenolato de mofetilo se administra vía oral, a dosis de 1 g hasta 2 g al día, dependiendo de la tolerancia; usualmente es bien tolerado con algunos efectos secundarios gastrointestinales (41).

Históricamente, la esplenectomía se ha considerado una terapia de segunda línea; sin embargo, debido a las preocupaciones sobre la infección y la trombosis con la esplenectomía, ahora se prefiere el rituximab en pacientes con AHAiC que inicialmente se tratan con monoterapia con glucocorticoides y que no responden o que tienen una enfermedad que recae después de una respuesta inicial (49). Más del 50 % de los pacientes con AHAiC recidivante o refractario responden a la esplenectomía; no obstante, de los que tienen respuesta, más del 25 % tienen una recaída dentro de un año, la durabilidad a largo plazo de la remisión no está clara, por lo que según directrices recientes del Reino Unido recomiendan rituximab sobre la esplenectomía (50-52). En un metanálisis de 21 estudios observacionales que incluyeron a 154 pacientes con AHAiC primaria o secundaria, la tasa de respuesta general entre los pacientes con AHAiC recidivante o enfermedad refractaria al rituximab fue del 79 % (52).

En relación con el manejo terapéutico de la EAF, las medidas de soporte terapéutico cumplen un rol importante, observándose un grupo de pacientes con anemia leve o hemólisis compensada sin el requerimiento de terapia farmacológica (53). La EAF responde con menor eficacia a los corticoesteroides, requiriendo dosis más elevadas en comparación a la AHAiC. Los corticoesteroides pueden usarse en la fase aguda pero no están recomendados como terapia crónica debido a su eficacia limitada. La esplenectomía es ineficaz generalmente, debido a la inmunopatogenia de la EAF (54).

El manejo terapéutico de la EAF en primera línea es el rituximab. En dos estudios prospectivos, la monoterapia con rituximab fue efectiva, logrando una respuesta terapéutica del 50 %. No obstante, la respuesta completa es rara y frecuentemente hay recaídas, requiriendo un grupo de pacientes terapia combinada. La combinación de rituximab y fludarabina un análogo de las purinas, vía oral resultó en una mayor respuesta y remisión sostenida, pero con toxicidad hematológica y complicaciones infecciosas. Otra combinación es rituximab con bendamustina un agente alquilante antitumoral, con una respuesta terapéutica en el 71 % de los pacientes, de los cuales 40 % logró respuesta completa. Esta combinación puede ser considerada como terapia de primera línea en pacientes con EAF severa (55,56).

El bortezomib es un inhibidor reversible del proteosoma cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir específicamente la actividad quimotripsina de la proteasoma 26S de las células, según un estudio prospectivo donde se utilizó la administración de un ciclo único, demostró ser capaz de inducir respuesta favorable en 32 % de los pacientes con EAF. El ibrutinib, ha sido usado como terapia reportando control de la hemólisis y aumento de la hemoglobina. El Sutimlimab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína C1s, ha demostrado respuesta, con hemólisis controlada, aumento de la hemoglobina y disminución de la necesidad de transfusiones. El ensayo clínico CADENZA, evaluó el sutimlimab contra el placebo, demostrando aumento significativo de la hemoglobina y de los scores de fatiga, normalización de la bilirrubina en la primera semana, inhibición casi completa de la vía clásica del complemento con normalización

del C4. El Sutimlimab fue aprobado en febrero de 2022 por la FDA para su uso en el manejo terapéutico de la EAF (56,57).

En pacientes con hemólisis compensada o anemia leve, síntomas ausentes o tolerables, el enfoque de “vigilar y esperar” sigue siendo apropiado. En pacientes con enfermedad leve pueden ser manejados con rituximab en monoterapia. La terapia combinada de rituximab y bendamustina se reserva para pacientes con enfermedad moderada o grave. El sutimlimab, si está disponible y es accesible, debería ser administrado como la primera línea de tratamiento en los pacientes con anemia grave, en las

exacerbaciones agudas que no se resuelven y en los pacientes con enfermedad leve que tengan contraindicación de quimioinmunoterapia (57).

Las terapias dirigidas actuales y emergentes en AHAI incluyen diferentes fármacos que se dirigen a los diversos efectores celulares y humorales implicados en el mecanismo de la respuesta autoinmune, entre ellos encontramos: moléculas de superficie de linfocitos B, células plasmáticas (CP), el receptor de células B (BCR) y proteasoma, varios factores del complemento, efectores celulares y citocinas, monocitos/macrófagos y otras células ‘inflamatorias’, y médula ósea (MO) (Figura 3).

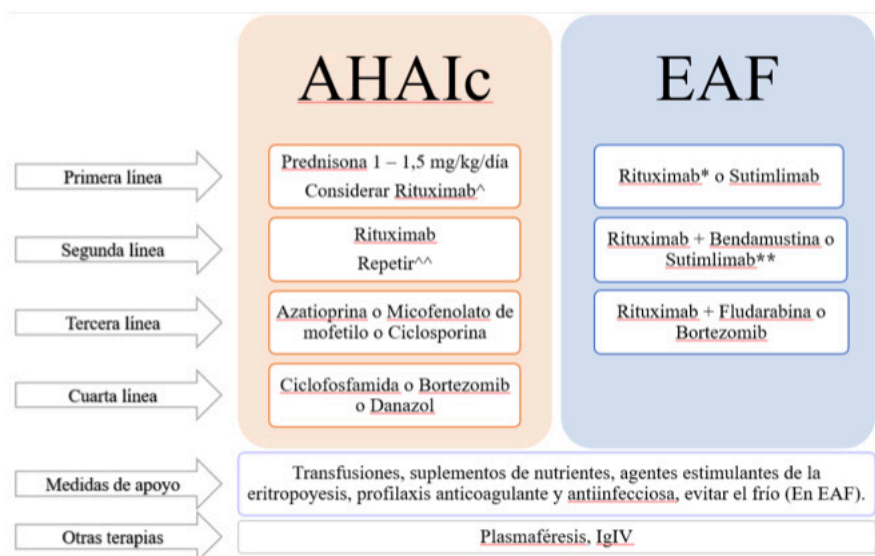


Figura 3. Manejo terapéutico de la AHAI. En vista de la diferencia inmunopatogénica, el manejo terapéutico se diferencia entre los tipos de AHAI. Cada grupo tiene sus respectivas líneas terapéuticas. Los corticoesteroides son considerados los fármacos de primera línea en el manejo de la AHAI; sin embargo, en el caso de la EAF tienen poca eficacia. [^] En casos de enfermedad severa considerar iniciar terapia combinada con corticoesteroides + rituximab. ^{^^} Si se inició rituximab en la primera línea, repetir rituximab. *Puede iniciarse rituximab como monoterapia y en casos de enfermedad moderada o severa en paciente aptos, consider terapia combinada rituximab + bendamustina. **Sutimlimab puede ser usado como primera línea, en pacientes con enfermedad severa o con remisiones.

AHAI RELACIONADA CON LA COVID-19

Se sabe que las infecciones son el desencadenante ambiental más importante en la compleja fisiopatología de las enfermedades autoinmunes.

Se plantean diferentes mecanismos para explicar cómo las infecciones pueden provocar reacciones autoinmunes. Los mecanismos sugeridos son la propagación del epítipo, la activación del espectador, la reacción cruzada o el mimetismo

molecular, desregulación del complemento y la presentación de antígenos crípticos (58).

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y desde inicios de la pandemia en marzo 2020 se ha asociado con un amplio espectro de manifestaciones de la enfermedad, que van desde la enfermedad asintomática hasta una tormenta de citocinas que afecta a múltiples órganos. Las complicaciones hematológicas más comúnmente reportadas de la infección por COVID-19 han sido citopenia, coagulopatía y eventos tromboembólicos. La AHAI es una secuela autoinmune hematológica común observada en los pacientes con la COVID-19, según un metaanálisis realizado en Irán por Taherifard y col. (2021) en un total de 94 casos notificados presentaron trastornos hematológicos autoinmunes siendo la trombocitopenia autoinmune (55 casos) seguido de la AHAI (22 casos) los hallazgos más reportados (59). Un estudio transversal de Algassim y col. (2021) en Arabia Saudita reportó que los pacientes con la COVID-19 que presentaban AHAI se relacionaron con mal pronóstico, estancia hospitalaria prolongada y mayor morbimortalidad principalmente cuando el nivel de hemoglobina (Hb) se encontraba por debajo de 12 g/L; en su investigación se reportó una prueba DAT positiva en el 14,7 % de los pacientes ingresados a la UCI y 9 % en los pacientes fuera de la UCI. Concluyendo que la confirmación de AHAI en pacientes anémicos al momento de su ingreso se asoció con mayor riesgo de fallecimiento (60).

AbouYabis y Bell (2021) resumieron un número creciente de casos de AHAI por anticuerpos fríos y calientes en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 durante la etapa hiperinflamatoria de la tormenta de citocinas. Aunque el mecanismo exacto de AHAI que contribuye la COVID-19 sigue siendo desconocido, se sugiere la alteración en la presentación del antígeno que crea antígenos crípticos causados por la respuesta inflamatoria rica en citoquinas del SARS-CoV-2 (61). Además, como consecuencia de la intensa respuesta inflamatoria en la fase aguda de la COVID-19, la desregulación del sistema del complemento constituye otro mecanismo propuesto. Se ha sugerido que los complejos inmunes y los productos del complemento que

se encuentran en la superficie de las células de los glóbulos rojos afectan su reología y promueven la trombosis intravascular. Esto es consistente con la coagulopatía intravascular diseminada observada con falla multiorgánica posterior de AHAIc en pacientes con la COVID-19 (62,63). La infección por SARS-CoV-2 y los eventos hemolíticos aún requieren más estudios, se necesita más investigación para desarrollar enfoques de diagnóstico integrales adaptados a las características fisiopatológicas individuales de cada enfermedad. La mayoría de las revisiones de casos sugieren aparición de eventos hematológicos autoinmunes posterior a la segunda semana de la infección, siendo los casos más precoces reportados durante la primera semana. La mejor comprensión de las patogenias interconectadas permitirá el desarrollo de biomarcadores específicos junto con una terapia exacta. Dado que las anemias hemolíticas se asocian cada vez más con la COVID-19, la detección y el manejo de estas afecciones deben ser consideradas para poder prevenir resultados de mal pronóstico en estos pacientes (64,65).

AHAI MANIFESTACIÓN DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Las manifestaciones autoinmunes como la AHAI pueden, a veces, ser la primera y única manifestación de inmunodeficiencia primaria, lo cual resulta en un dilema diagnóstico y terapéutico para los médicos. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común. La IDCV es una enfermedad que se caracteriza por deficiencia de anticuerpos, con una reducción marcada de los niveles de dos o más inmunoglobulinas (IgG, IgM ó IgA), junto con una respuesta deficiente a las vacunas (66). Las citopenias autoinmunes (AHAI y la trombocitopenia autoinmune) son las complicaciones autoinmunes más comunes que se observan en pacientes con IDCV; pudiendo tener prueba DAT negativa y otros estudios de autoanticuerpos negativos (anticuerpos antinucleares, anticuerpos antiplaquetarios) debido a la hipogammaglobulinemia *per se*, lo que resulta un desafío diagnóstico y terapéutico. Se ha observado que los pacientes con IDCV y citopenias autoinmunes tienen un perfil clínico e inmunológico diferente al de los pacientes con

IDCV que no tienen huella autoinmune, entre un 20 %-50 % de los pacientes con IDCV presentan manifestaciones de autoinmunidad (67,68).

Taraldsrud y col. (2014) y Sharifi y col. (2016) estudiaron el papel de los receptores tipo Toll (TLR) en la patogénesis de IDCV, concluyeron que la señalización defectuosa de TLR7, TLR8 y TLR9 puede provocar una desregulación de la autotolerancia y expansión de los linfocitos B autorreactivos (69,70). Por otro lado, Rezaei y col. (2009) midieron varias citoquinas, especialmente interferones tipo I: (IFN- α), en pacientes con IDCV, postulando que el aumento de IFN puede dar lugar a la desregulación de la tolerancia periférica mediante la activación de células dendríticas inmaduras. También pueden conducir a la activación de linfocitos T autorreactivos, que a su vez aumentarían los linfocitos B autorreactivos y la subsiguiente autoinmunidad. Sin embargo, todavía falta evidencia y se necesitan más estudios sobre este aspecto (71).

Las formas monogénicas de IDCV a menudo se asocian con citopenia autoinmune. Aunque la inmunosupresión y la inmunomodulación convencionales, como los corticosteroides, pueden funcionar en presencia de defectos monogénicos, ahora se utilizan terapias dirigidas en estos trastornos (72). Es importante entonces considerar, que los pacientes con AHAI tienen la posibilidad de presentar algún trastorno subyacente de la inmunidad que favorezca el desarrollo de la autoinmunidad, como las inmunodeficiencias primarias.

AHAI EN EL CONTEXTO POSTRASPLANTE

La AHAI junto con otras citopenias autoinmunes menos comunes, se ha informado cada vez más como una complicación del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT). La incidencia de AHAI post (HSCT) es de alrededor del 1 %-5 %, pero se ha descrito hasta en el 20 % de cohortes específicas de pacientes pediátricos, en particular niños con trastornos no malignos. La mayoría de los pacientes que desarrollan AHAIc (73). Los mecanismos que subyacen a la autoinmunidad posterior al HSCT no se han dilucidado por completo, pero la deficiente reconstitución inmunitaria, que da como resultado la pérdida de la autotolerancia, parece ser crítica.

Los linfocitos T autotolerantes derivados del timo están ausentes en la fase temprana posterior al HSCT, ya que el timo está dañado por numerosas agresiones (el régimen de acondicionamiento, los esteroides ó las infecciones). La tolerancia periférica, mediada por linfocitos T, es por lo tanto el mecanismo predominante. Esto se ve muy afectado por los agentes que reducen los linfocitos y en ciertos entornos (haplo-HSCT), con un desequilibrio en la reconstitución de Treg, en comparación con los linfocitos T cooperadores. Además, se ha descrito un desequilibrio en la reconstitución de los linfocitos T en comparación con los linfocitos B, con un aumento relativo en el número de linfocitos B (74,75). La mayoría de los casos informados de AHAI ocurren en el contexto del quimerismo total del donante, lo que sugiere que los autoanticuerpos se derivan de las células plasmáticas del donante contra los glóbulos rojos del donante. Sin embargo, se ha reportado un pequeño número de casos con quimerismo de donantes mixtos (76-78).

La AHAI posterior al HSCT puede ser muy difícil de tratar, a menudo debido a la recurrencia de la enfermedad y las necesidades de supresión inmunitaria a largo plazo. La presencia de enfermedad de injerto contra el huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), infecciones y otras complicaciones posteriores al HSCT agregan más dificultad al manejo clínico. La mayoría de los pacientes mueren de infecciones o de hemólisis masiva. Dado el entorno inmunitario único posterior al HSCT y las diferencias aparentes en la respuesta a los esteroides entre AHAI primaria y la AHAI posterior al HSCT, no está claro cómo se pueden extrapolar los datos del primero y aplicar al segundo; por tanto, es esencial un diagnóstico oportuno y la pronta institución de una terapia de primera línea (76,79).

CONCLUSIONES

La AIHA es una enfermedad muy heterogénea debido a los diversos mecanismos inmunológicos involucrados en su inmunopatogenia (efectores inmunes celulares y humorales, complemento, citocinas, compensación de la médula ósea), lo que puede causar una enfermedad clínicamente compleja y grave; constituye un ejemplo de pérdida de tolerancia inmune. El diagnóstico

suele ser fácil, pero los casos difíciles pueden desafiar al profesional de salud, en particular si las pruebas inmunohematológicas comunes son negativas o se asocian con neoplasias linfoproliferativas, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, fármacos, tumores sólidos o trasplantes. Es necesario considerar la utilidad de las medidas de apoyo, que incluyen transfusiones, suplementos de nutrientes, agentes estimulantes de la eritropoyesis y profilaxis anticoagulante y antiinfecciosa, además de las terapias dirigidas de mayor eficacia según la evidencia respecto al tipo de anticuerpo implicado en la destrucción del glóbulo rojo.

REFERENCIAS

1. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol.* 2020;11:946.
2. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: Causes and consequences. *Expert Review of Clin Immunol.* 2022;18(7):731-745.
3. Michalak S, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: Current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing.* 2020;17:38.
4. Autore F, Pasquale R, Innocenti I, Fresa F, Sora F, Laurenti L. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Comprehensive Review. *Cancer.* 2021;13:5804.
5. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;176:395-411.
6. Nydegger UE, Tevaearai H, Berdat P, Rieben R, Carrel T, Mohacsi P, et al. Histo-Blood Group Antigens as Allo- and Autoantigens. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005;1050(1):40-51.
7. Issitt PD. I blood group system and its relationship to disease. *J Med Lab Technol.* 1968;25(1):1-6.
8. Wang-Rodriguez J, Rearden A. Reduced frequency of HLA-DQ6 in individuals with a positive direct antiglobulin test. *Transfusion.* 1996;36(11-12):979-984.
9. Małecka A, Trøen G, Tierens A, Østlie I, Małeck J, Randen U, et al. Immunoglobulin heavy and light chain gene features are correlated with primary cold agglutinin disease onset and activity. *Haematologica.* 2016;101(9):e361-364.
10. Barcellini W, Giannotta J, Fattizzo B. Autoimmune hemolytic anemia in adults: Primary risk factors and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(6):585-597.
11. Małeck A, Trøen G, Tierens A, Østlie I, Małeck J, Randen U, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* 2018;183(5):838-842.
12. Almécija AC, Pérez V, Baro M, Guerra-García P, Vivanco JL. Atypical Autoimmune Hematological Disorders in a Patient with Kabuki Syndrome. *J Pediatric Hematol Oncol.* 2019;41(2): e114-e115.
13. Xu L, Zhang T, Liu Z, Li Q, Xu Z, Ren T. Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia. *Exp Hematol.* 2012;40(12): 994-1004 e4.
14. Gao Y, Jin H, Nan D, Yu W, Zhang J, Yang Y, et al. The role of T follicular helper cells and T follicular regulatory cells in the pathogenesis of autoimmune hemolytic Anemia. *Sci Rep.* 2019;9(1):19767.
15. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, et al. Primary chronic cold agglutinin disease: A population-based clinical study of 86 patients. *Haematologica.* 2006;91:460-466.
16. Meulenbroek EM, de Haas M, Brouwer C, Folman C, Zeerleder SS, Wouters D. Complement deposition in autoimmune hemolytic anemia is a footprint for difficult-to-detect IgM autoantibodies. *Haematologica.* 2015;100(11):1407-1411.
17. Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1-20.
18. Berentsen S. Cold agglutinins: Fending off the attack. *Blood.* 2019;133:885-886.
19. Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:409-427.
20. Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood.* 2014;123(26):4015-4022.
21. Berentsen S. Complement activation and inhibition in autoimmune hemolytic anemia: Focus on cold agglutinin disease. *Semin Hematol.* 2018;55(3):141-149.
22. Silberstein LE, Berkman EM, Schreiber AD. Cold hemagglutinin disease associated with IgG cold-reactive antibody. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):238.
23. Sudulaguntaa S, Kumbhatb M, Sodalaguntac M, Natarajud N, Bangalore S, Thejaswie K, Deepake

- R. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: Clinical Profile and Management. *J Hematol.* 2017;6(1):12-20.
24. Malecka A, Troen G, Tierens A, Østlie I, Malecki J, Randen U, et al. Mutaciones somáticas frecuentes de los genes KMT2D (MLL2) y CARD11 en la enfermedad primaria por crioaglutininas. *Hermano J Haematol.* 2018;183:838-842.
 25. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernández H, Palancador G, Revistamirus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Miembros del Centro de Referencia Francés para la Citopenia Autoinmune Pediátrica (CEREVANCE). El síndrome de Evans pediátrico se asocia con una alta frecuencia de variantes potencialmente dañinas en los genes inmunitarios. *Sangre.* 2019;134:9-21.
 26. Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med.* 2019;381:647-654.
 27. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
 28. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front. Immunol.* 2020;11:590.
 29. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;382-389.
 30. Scheckel CJ, Go RS. Autoimmune Hemolytic Anemia: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022;36(2):315-324.
 31. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;1-7.
 32. Matthews J, Newton S. The Coombs Test. *Clinical J Oncology Nursing.* 2010;14(2):143-145.
 33. Bas GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Rev.* 2014;13:560-564.
 34. Theis SR, Hashmi MF. Coombs Test. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547707/>.
 35. Parker V, Tormey CA. The Direct Antiglobulin Test: Indications, Interpretation, and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(2):305-310.
 36. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):5-12.
 37. South SF. Use of the direct antiglobulin test in routine testing. In: Wallace MaL JS, editor. *Current Applications and Interpretations of the Direct Antiglobulin Test.* Arlington, VA: American Association of Blood Banks. 1988.p.25-45.
 38. Zantek ND, Koepsell SA, Tharp DR, Cohn CS. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol.* 2012;87(7):707-709.
 39. Khunger JM, Pati HP, Mahapatra M, Khunger A. Utilisation of Flow-cytometry in the Diagnosis of Auto Immune Haemolytic Anaemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2019;35(2):297-303.
 40. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2021;137(10):1283-1294.
 41. Kuter DJ. Warm autoimmune hemolytic anemia and the best treatment strategies. *Hematol Am Soc Hematol Education Program.* 2022;(1):105-113.
 42. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99(10):1547-1554.
 43. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: A GIMEMA study of 308 patients. *Blood.* 2014;124(19):2930-2936.
 44. Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, et al. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol.* 2014;89(9):E150-E155.
 45. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(3):393-399.
 46. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol.* 2017;92(1):23-27.
 47. Lafarge A, Bertinchamp R, Pichereau C, Valade S, Chermak A, Theodose I, et al. Prognosis of autoimmune hemolytic anemia in critically ill patients. *Ann Hematol.* 2019;98(3):589-594.
 48. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2015;125(21):3223-3229.
 49. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011;118(15):4036-4040.

50. Maung SW, Leahy M, O'Leary HM, Khan I, Cahill MR, Gilligan O, et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2013;163(1):118-122.
51. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017;177:208-220.
52. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune hemolytic anemia: a meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):304-313.
53. Xiao Z, Murakhovskaya I. Development of New Drugs for Autoimmune Hemolytic Anemia. *Pharmaceutics.* 2022; 14(5):1035.
54. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1. *J Clin Med.* 2020;9(12): 3859.
55. Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med.* 2020;9(12):4034.
56. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: Results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022;140(9):980-991.
57. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: Why, how and for whom?. *Immunotherapy.* 2022;14(15):1191-1204.
58. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;155(1):1-15.
59. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: A systematic review of reported cases. *Hematology.* 2021;26(1):225-239.
60. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol.* 2020;100(1):37-43.
61. AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic Anemia Complicating COVID-19 Infection. *J Hematol.* 2021;10(5):221-227.
62. D'Alessandro A, Thomas T, Dzieciatkowska M, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, et al. Serum Proteomics in COVID-19 Patients: Altered Coagulation and Complement Status as a Function of IL-6 Level. *J Proteome Res.* 2020;19(11):4417-4427.
63. Lam LKM, Reilly JP, Rux AH, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, Weisman AR, et al. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19. *American J Physiol-Lung Cell Molecular Physiol.* 2021;321:L485-L489.
64. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, Kujawska M, Batiha GE. Hemolytic anemia in COVID-19. *Ann Hematol.* 2022;101(9):1887-1895.
65. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022;94(1):54-62.
66. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat A, Singh S. Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Front Immunol.* 2022;13:869466.
67. Podjasek JC, Abraham RS. Autoimmune Cytopenias in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2012;3:189.
68. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: Division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008;112:277-286.
69. Taraldsrud E, Fevang B, Aukrust P, Beiske KH, Fløisand Y, Frøland S, Olweus J. Common variable immunodeficiency revisited: Normal generation of naturally occurring dendritic cells that respond to Toll-like receptors 7 and 9. *Clin Experim Immunol.* 2014;175(3):439-448.
70. Sharifi L, Mirshafiey A, Rezaei N, Azizi G, Magaji Hamid K, et al. The role of toll-like receptors in B-cell development and immunopathogenesis of common variable immunodeficiency. *Expert Review of Clinical Immunol.* 2015;12(2):195-207.
71. Rezaei N, Amirzargar AA, Shakiba Y, Mahmoudi M, Moradi B, Aghamohammadi A. Proinflammatory cytokine gene single nucleotide polymorphisms in common variable immunodeficiency. *Clin Experim Immunol.* 2009;155(1):21-27.
72. Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, Zobel J, Mareika Y, Sharapova S, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;145(5):1452-1463.
73. Deambrosis D, Lum SH, Hum RM, Poulton K, Ogden W, Jones S, et al. Immune cytopenia post-cord transplant in Hurler syndrome is a forme fruste of graft rejection. *Blood Adv.* 2019;3(4):570-574.
74. Chaudhry MS, Velardi E, Malard F, van den Brink MRM. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Time to T up the thymus. *J Immunol.* 2017;198(1):40-46.
75. Koo J, Giller RH, Quinones R, McKinney CM, Verneris MR, Knight-Perry J. Autoimmune cytopenias

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE

- following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients: Response to therapy and late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28591.
76. Wang M, Wang W, Abeywardane A, Adikarama M, McLornan D, Raj K, et al. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at King's College Hospital. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):60-66.
77. Koo J, Giller RH, Quinones R, McKinney CM, Verneris MR, Knight-Perry J. Autoimmune cytopenias following allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients: Response to therapy and late effects. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):e28591.
78. Daikeler T, Labopin M, Ruggeri A, Crotta A, Abinun M, Hussein AA, et al. New auto-immune diseases after cord blood transplantation: A retrospective study of EUROCORD and the Autoimmune Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2013;121(6):1059-64.
79. Lum SH, Selvarajah S, Deya-Martinez A, McNaughton P, Sobh A, Waugh S, et al. Outcome of autoimmune cytopenia after hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):406-416.

Efecto de la instrucción en conciencia morfológica en usuarios con dislexia. Revisión sistemática

Effect of instruction on morphological awareness in users with dyslexia. Systematic review

Junny Alejandra Camejo-Rodríguez^{1a}, Víctor Caicedo-Téllez^{2a*}, Ginna Pérez-Reyes^{3a}, Vivian Vanessa Arenas-Villamizar^{4b}, María Carolina Martínez-Santana^{5b}, Diego Rivera-Porras^{6b*}

RESUMEN

Introducción: Se evaluó el efecto de la instrucción en la conciencia morfológica en alumnos con dislexia; este estudio es importante para el ámbito educativo y clínico, ya que permite comprender los procesos implicados en la lectura, centrando su interés por la conciencia morfológica como centro de estudio en esta investigación. **Métodos:** Revisión sistemática, bajo un enfoque complementario, se ejecutó la estrategia PICO para la formulación de la pregunta de investigación y búsqueda de literatura científica, además se implementó la herramienta GRADEpro para clasificar el nivel de evidencia y grado de recomendación. **Resultados:** Fueron localizados 58 artículos, de los cuales al realizar la revisión literaria 5 cumplían con los criterios establecidos para la revisión. **Análisis y discusión:** La evidencia encontrada en el estudio, demuestra que la instrucción en la conciencia morfológica genera avances positivos en la enseñanza de lectura en alumnos con dislexia. **Conclusiones:**

Se logró concluir que la conciencia morfológica, es un factor clave en los procesos lingüísticos y de aprendizaje, sobre todo lo que se refiere a lenguaje escrito, lectura, comprensión lectora y, ortografía; la literatura señala que existe relación alta entre la conciencia fonológica y morfológica siendo estas independientes, una predice de la otra por esto, es indispensable trabajar en conjunto. De tal modo se concluyó que la intervención fonológica, es eficaz para mejorar las habilidades de lectura de palabras en niños disléxicos como también se logró demostrar que la instrucción morfológica, genera un gran efecto positivo, revelando resultados significativos, en los estudios mencionados.

Palabras clave: Conciencia morfológica, aprendizaje, lectura, dislexia, intervención, instrucción.

SUMMARY

Introduction: This study aimed to assess the effect of instruction on morphological awareness in students with dyslexia, this study is important for the educational and clinical field since it allows us to

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.17>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7145-1018>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8523-7645>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-4047>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0295-4302>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0170-6799>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2169-3208>⁶

Recibido: 6 de octubre 2022

Aceptado: 6 de febrero 2023

^aUniversidad de Pamplona, Facultad de Salud, Pamplona – Colombia.

^bUniversidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Cúcuta – Colombia.

* Corresponding author: Víctor Caicedo-Téllez, Victor.caicedo@unipamplona.edu.co Diego Rivera-Porras, d.rivera@unisimonbolivar.edu.co

*understand the processes involved in reading, focusing its interest in morphological awareness being the body of study in this process. **Methods:** Systematic review, under a complementary approach, the PICO strategy was implemented for the formulation of the research question and search of scientific literature, the GRADEpro tool was used to measure the level of evidence and degree of recommendation. **Results:** 58 articles were found, of which when performing the literary review 5 met the criteria established for the review. **Analysis and discussion:** The evidence found in the study shows that instruction in morphological awareness generates positive advances in the teaching of reading in students with dyslexia. **Conclusions:** It was concluded that morphological awareness is a key factor in linguistic and learning processes, especially with respect to written language, reading, reading comprehension, and spelling, the literature indicates that there is a high relationship between awareness of phonological and morphological independent, one predicts the other, therefore it is essential to work together, therefore the phonological intervention is effective to improve word reading skills of dyslexic children but the morphological instruction, despite producing a great positive effect, could not show significant results, in the mentioned studies.*

Keywords: Morphological awareness, learning, reading, dyslexia, intervention, instruction.

INTRODUCCIÓN

Para comprender el origen de las dificultades de la lectura, es necesario entender como es el proceso de aprendizaje de esta. En el proceso de aprendizaje de la lectura se presentan tres etapas que implican destrezas de identificación de las palabras escritas; entre ellas está la etapa logográfica en donde se hace un reconocimiento de las palabras de una forma global, es decir, es capaz de identificar aquellas palabras frecuentes en su entorno; la etapa alfabética en la que se realiza un análisis de las palabras desde el reconocimiento alfabético y la correspondencia grafema-fonema; y por último, la etapa ortográfica, en donde se hace un reconocimiento analítico de las palabras a partir del manejo de la reglas ortográficas relacionadas con la estructura de la palabra (1,2). Es así como, las habilidades metalingüísticas son primordiales en el momento del proceso lector y estas habilidades son un elemento del proceso cognitivo que permite que el individuo haga un

análisis de los niveles del sistema lingüístico y que influyen de forma directa en la adquisición de la lectura (3-5).

Entre las principales habilidades metalingüísticas, la más importante para el proceso lector es la conciencia fonológica, la cual se ha convertido en problema de estudio de muchas investigaciones por la influencia en el proceso lecto-escrito (6-8). Por otro lado, la conciencia morfológica entendida como la habilidad metalingüística en la que se significa y se estructuran elementos morfológicos de la palabra, lográndose así nuevas derivaciones lingüísticas de la misma (9-11). Por lo antes enunciado es que en las investigaciones referentes al proceso lector las habilidades metalingüísticas son de vital interés presentando las correlaciones en el proceso de aprendizaje de la lectura (12-14). Por lo tanto, es necesario analizar el comportamiento de esta habilidad de conciencia morfológica para poder comprender la correspondencia con la competencia lectora, toda vez que cuando se presenta un déficit en esta habilidad se puede desencadenar dificultades en el aprendizaje de la lecto-escritura más específicamente en la lectura (15).

Cuando el niño realiza el proceso de concientización y frente al reconocimiento de las estructuras mórnicas de las palabras y logra el dominio para la reorganización de estructuras y comprende la significación de esas reestructuraciones en la construcción y reflexión del lenguaje en la generación de nuevas palabras en el desarrollo lector se denomina conciencia morfológica (16). Con referencia a la morfología se puede decir que tiene que ver con patrones lingüísticos de la lengua en las que se incluyen morfemas los cuales son las unidades estructurales más pequeñas la misma que tiene un significado al momento de estructurar nuevas palabras (17). En la memoria a corto plazo se encuentra el componente morfológico, también denominado lexicón o diccionario mental el cual tiene tres componentes; el primero es un conjunto finito de morfemas, el segundo son las reglas para la formación de las palabras, y por último en cuando al combinar los componentes anteriores se posibilita una generación infinita de nuevas palabras según las múltiples formas de combinación de morfemas. Es así como, si

se conocen los morfemas y las reglas, se podrá inferir el significado de algunas palabras no conocidas (18).

Asimismo en la conciencia morfológica también existen tres funciones elementales las cuales son: La derivativa, que permiten añadir matices al significado del morfema raíz o lexema a partir de añadir prefijos, sufijos o interfijos, formando nuevas palabras a partir de otras; la segunda es la función flexiva en la que se da la flexibilidad de una palabra modificando rasgos de género, número y persona; y la última función composicional que permite la creación de nuevas palabras a partir de la unión morfemas léxicos, lexemas o raíces (19).

No obstante, numerosas investigaciones (20) señalan que al igual que la conciencia fonética, la conciencia morfológica apoya el proceso de decodificación de palabras escritas (21), toda vez que los morfemas al ser esas unidades con significado representan unidades fonológicas, ortográficas, sintácticas y también semánticas, haciendo que se dé el proceso de lectura de palabras y asimismo permitiendo la comprensión de éstas dentro de textos escritos (22). Es necesario tener en cuenta que las dificultades de aprendizaje afectan entre un 5 % a 15 % de los alumnos que, con una inteligencia y escolaridad normal, en muchas ocasiones presentan fracaso escolar (23). Por su parte, los problemas específicos aluden a las dificultades propias del aprendizaje como son la lectura, la escritura, y el cálculo, resultando esto en trastornos denominados dislexia, la digrafía, disortografía o discalculia (24).

A partir de la comprensión de las dificultades de aprendizaje de la lectura, se encuentra la dislexia definida como un trastorno de origen neurobiológico en el que teniendo una instrucción convencional, una inteligencia adecuada, una visión y audición normal se presentan dificultades de acceso a la lectura debido a fallas en el funcionamiento de alguno de los procesos que intervienen en la misma (25). Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la Clasificación Internacional de Enfermedades onceava edición (CIE-11), describe la dislexia como una alteración en el aprendizaje la cual afecta el proceso lector, definiéndola como dificultades significativas y persistentes en el aprendizaje de habilidades escolares en la que

se evidencia fallas en el reconocimiento de grafemas y su correspondencia al fonema, así mismo inexactitud de la lectura de palabras, falla en la fluidez lectora y el problema para la comprensión (26).

Se puede encontrar dislexia de tres tipos; fonológica, superficial y mixta; la dislexia fonológica se da cuando la vía fonológica no funciona como lo esperado, es decir, se hace locura de palabras familiares, pero se presenta dificultad en la lectura de palabras nuevas o desconocidas, así como en el reconocimiento de pseudopalabras (27).

En la dislexia superficial la dificultad se da en la ruta léxica o directa, encontrando dificultad para leer de forma global con una lectura lenta, silabeante y con fallas fluidez, pero lee sin dificultades palabras en las que la relación grafema-fonema la realiza (28). Finalmente, cuando se afectan ambas vías y hay fallas para el acceso léxico y por ende de comprensión, se encuentra o denomina dislexia mixta (29). Es importante tener en cuenta que la dislexia es diferente al retraso en el proceso de lectura toda vez que el último se da por causas extrínsecas como lo son factores psicológicos o ambientales; de acuerdo con Cuetos (30), los niños con retraso lector presentan un ritmo de aprendizaje más lento.

Para resumir, el proceso de lectura requiere de una adquisición de habilidades que se dan a través del proceso de enseñanza aprendizaje en el que se incluye un entrenamiento y práctica que debe darse de manera temprana dentro del desarrollo y por ello es importante la detección e intervención oportuna (31).

Es así que se hace necesario la comprensión de la importancia del proceso lector y por ello que este sea un objeto de estudio dentro de las disciplinas de las áreas de comunicación, lenguaje, y aprendizaje para poder dar respuesta a la necesidades de la población, detectar déficits en a tempranas edades, permitiendo así plantear programas en los que se intervenga para el desarrollo y entrene en habilidades metalingüísticas, conciencia morfológica ya que son elementos relevantes en el desarrollo de dicho proceso, pues las evidencias muestran que esta intervención tiene un impacto significativo en la lectura, escritura, vocabulario y comprensión de

los escolares (32). De acuerdo con lo anterior, el presente escrito tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura siendo una metodología sustancial para la práctica clínica basada en la evidencia, para esto se formuló la pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la instrucción en la conciencia morfológica en el aprendizaje de la lectura en alumnos con dislexia?. Para resolver a nuestro interrogante, se desea implementar el sistema GRADE como herramienta para la clasificación de la calidad de evidencia y determinar el grado de recomendación de los estudios encontrados, este sistema es altamente especializado para el análisis científico de los estudios más relevantes para la presente investigación (33).

MATERIALES Y MÉTODO

El presente estudio, se desarrolló desde la metodología de la revisión sistemática y se enfatizó en la descripción de los principales métodos, herramientas y hallazgos obtenidos de los documentos recolectados, los cuales fueron seleccionados y filtrados a partir de los últimos 10 años de publicación, a fin de garantizar efectos de calidad en la construcción del presente escrito. Para elaborar esta revisión, se realizó

un rastreo de información en las bases de datos: PubMed, Scopus, Clinical Trip, Dialnet, Springer Link, Taylor y Francis, usando los descriptores: Dislexia, intervención, instrucción, conciencia morfológica y lectura, también se aplicó un filtro de búsqueda con el fin reducir la cantidad de estudios según la calidad de los mismos y finalmente, se delimitó la exploración mediante los operadores booleanos (Y/AND).

Para el desarrollo del estudio, se utilizó una muestra de tipo teórica, se conformó por cinco artículos los cuales fueron seleccionados teniendo en cuenta el año de publicación (2010 y 2020), el grado de evidencia científica según GRADE, el diseño de investigación utilizado y el idioma de publicación.

El método empleado que orientó la investigación fue la metodología PRISMA, la cual cuenta con 27 ítems para el desarrollo de revisiones sistemáticas (34). Se tomó en cuenta la estrategia PICO como modelo que se implementa con el fin de determinar en salud, las prácticas basadas en las evidencias (35). Además de implementarse como una estrategia de formulación de preguntas, permite la clasificación de estudios clínicos o metaanálisis (36). PICO hace referencia a 4 posibles componentes de una pregunta clínica organizadas de la siguiente manera:

Cuadro 1
Pregunta PICO

Problema-población (P)	Intervención (I)	Comparación (C)	Resultados (O)
Alumnos con dislexia	Instrucción de la conciencia morfológica	_____	Efecto de la instrucción de la conciencia morfológica sobre el aprendizaje de la lectura.

Objetivo de la revisión: ¿Cuál es efecto de la instrucción en la conciencia morfológica en el aprendizaje de la lectura en alumnos con dislexia?

Fuente: Los autores.

Para tales efectos, se realizó la búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas, teniendo en cuenta términos en los Descriptores

en Ciencias de la Salud (DeCS) que se relacionan en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Términos de revisión en función de los descriptores en ciencias de la salud (DeCS)

Términos asociados a la investigación	Definiciones
Conciencia morfológica	No DeCS
Dislexia	Alteración evidenciada en la dificultad para comprender palabras, frases y textos escritas sin compromiso visual considerado como un trastorno con componente cognitivo, esta puede presentarse en el desarrollo o puede ser adquirida. La dislexia del desarrollo se caracteriza por la presencia en el periodo de aprendizaje, pero donde se da el proceso lector de forma tardía según la edad cronológica, la inteligencia y la educación apropiada para la edad. Esta alteración se relaciona con la afectación en el rendimiento escolar y con actividades de la vida diaria que incluyen el procesamiento lector.
Aprendizaje	Cambio relativamente permanente en el comportamiento que es resultado de experiencias o prácticas pasadas. El concepto incluye la adquisición de conocimiento.
Lectura	Obtención de información desde texto.
Dificultades de aprendizaje	Condiciones caracterizadas por una discrepancia significativa entre el nivel percibido de intelecto de un individuo y su capacidad para adquirir un nuevo lenguaje y otras habilidades cognitivas. Estos pueden resultar de condiciones orgánicas o psicológicas. Los subtipos relativamente comunes incluyen dislexia, discalculia y disgrafía.
Modelos de instrucción	Son las fundamentaciones que plantean métodos y teorías relacionadas con la enseñanza y el aprendizaje durante el desarrollo de los individuos lo que se relaciona con las actitudes y comportamientos de este; estos métodos como elementos de intervención se aplican al ámbito de la salud y la educación de los pacientes.
Intervención	Acciones enfocadas a la reducción o prevención de problemas de salud, lográndose la detección de alteraciones, pero a su vez reducir las complicaciones y plantear proceso de tratamiento oportuno.

Fuente: Los autores.

Posteriormente se realizó un cruce de variables el cual permitió hacer la búsqueda de los estudios de interés organizados en el Cuadro 3.

Luego de realizar el cruce de variables, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para el desarrollo de la revisión sistemática. En el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1) se resume el proceso de selección de los artículos para la presente investigación.

EFFECTO DE LA INSTRUCCIÓN EN CONCIENCIA MORFOLÓGICA

Cuadro 3
Cruce de variables

Variable 1		Variable 2
Conciencia morfológica	And	Dislexia
Conciencia morfológica	And	Instrucción
Conciencia morfológica	And	Lectura
Conciencia morfológica	And	Aprendizaje
Conciencia morfológica	And	Intervención

Fuente: Los autores.

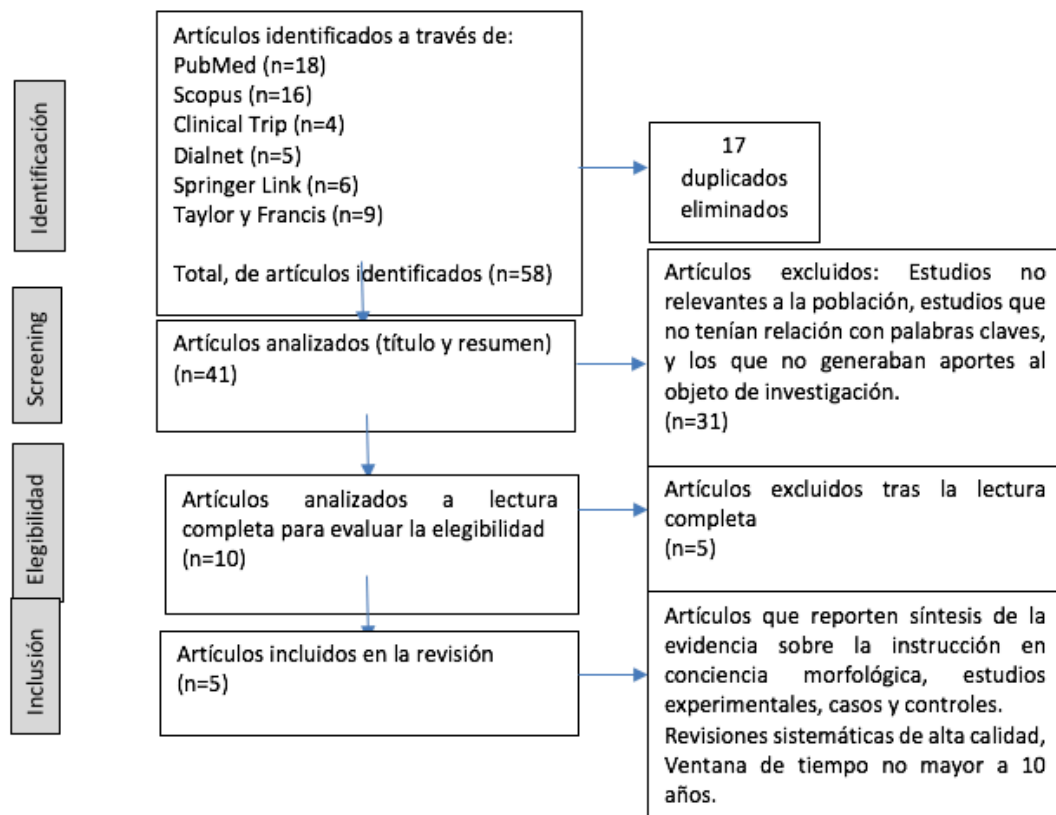


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la selección de artículos.

RESULTADOS

Fueron localizados 58 artículos de los cuales, al realizar la revisión literaria, cinco cumplían con los siguientes criterios de revisión: 1. Contener en

su título o palabras clave alguno de los conceptos de revisión o variables del estudio; 2. Estudios con instrucción o entrenamiento en conciencia morfológica; 3. Estudios experimentales desarrollados en estudiantes con dislexia; 4. Estar indexados en las bases de datos en las categorías de

Publindex o Scimago y pertenecer a una ventana de tiempo no mayor a 10 años (2010-2020).

A partir de los datos obtenidos de la revisión sistemática, los resultados apuntan a describir los efectos de la instrucción en conciencia morfológica de la siguiente manera: Se realizó un análisis descriptivo de los artículos seleccionados, extrayendo información útil para propiciar aportes a la investigación, los estudios fueron codificados a partir de cuatro categorías de análisis: 1) características generales de la instrucción; 2) características de la muestra; 3) características específicas del entrenamiento y 4) características metodológicas.

Dentro de las características generales de la instrucción, se logró evidenciar que el idioma más recurrente en la instrucción de la conciencia

morfológica es el inglés lo que revela un 60 % (3) de los estudios, seguido por el danés 20 % (1 estudio) y chino 20 % (1 estudio). El Instructor que realiza el entrenamiento es el profesor del aula con un 60 % y un 40 % por los investigadores, en el caso de la instrucción generada por profesores, indican que son anteriormente preparados por los investigadores. En cuanto a los datos de duración de la instrucción, se registran por semanas, sesiones y minutos; el entrenamiento se desarrolló en grupos pequeños de 2 a 12 alumnos (en el 60 % de los casos), y de forma individual un 40 % de los casos analizados. A su vez, en el 60 % de estudios entrena la conciencia morfológica de forma exclusiva y el otro 40 % de los estudios de forma combinada con habilidades como la ortografía, principio alfabético, conciencia fonológica (Cuadro 4).

Cuadro 4

Características generales de la instrucción

Estudio	Idioma	Instructor	Duración	Tamaño del grupo	Tipo de intervención
1	Danés	Profesor	12 semanas / 36 sesiones x 15 minutos = 540	Grupo pequeño	Exclusivo Conciencia morfológica
2	Inglés	Profesor	14 semanas / 14 sesiones x 120 = 1680 / 14 x 60 = 840	Grupo pequeño	Conciencia morfológica Ortografía Principio alfabético
3	Inglés	Investigador	22 semanas / 22 sesiones x 50 = 1100 / NA	Individual	Conciencia morfológica Conciencia fonológica
4	Chino	Profesor	24 semanas / 7 sesiones x 45 minutos = 315	Grupo pequeño	Exclusivo Conciencia morfológica
5	Inglés	Investigador	16 sesiones x 40 minutos = 640	Individual	Exclusivo Conciencia morfológica

Fuente: Los autores.

EFECTO DE LA INSTRUCCIÓN EN CONCIENCIA MORFOLÓGICA

Al revisar las características de las muestras (Cuadro 5), se observó que el tamaño de la muestra es inferior a 28 alumnos en el 7 % de los estudios, seguido de 39 estudiantes con un 14 %, otro estudio con 60 estudiantes con un 19 % y un tamaño superior de la muestra con 68 estudiantes en el 29 % y el 31 % siendo el tamaño máximo con 108 estudiantes.

La variable género es desconocida en el 2 % de los estudios, el 35 % está compuesto por el género femenino (niñas) y el otro 63 % por el género

masculino (niños). La edad de los sujetos que participan en los estudios va de los 5 a 15 años. Los grados incluido en los estudios indican de 1° a 5° de primaria y de 6° a 9° grado. Todos los programas de instrucción incluyen en la muestra alumnos con dificultades de aprendizaje de la lectura, además añaden criterios de selección, y de ellos, el 90 % incluye más de un criterio. Estos criterios generalmente son: bajo rendimiento lector, diagnóstico dislexia, ausencia de déficits o discapacidades asociadas.

Cuadro 5
Características de la muestra

N° Estudio	Grado	Tamaño	Género	Dificultades	Criterios de selección
1	4°, 5°	60 (33CM+27GC)	40 niños, 20 niñas	Si disléxicos	Bajo rendimiento lector Promedio lenguaje oral y habilidades cognitivas reciben clases apoyo
2	4°, 5°, 6°, 7°, 8°, 9°	39 (19CM+20GC)	29 niños, 10 niñas	Si disléxicos	Diagnóstico dislexia Bajo rendimiento lector.
3	4°, 5°, 6°	28 (15CM+13GC)	NA	Si disléxicos	Diagnóstico dislexia Bajo rendimiento lector
4	5°, 6°	108 (54CM + 54GC)	4 niños, 11 niñas	Si disléxicos	Bajo rendimiento lector
5	4°, 5°, 6°, Y 1°, 2°, 3°	68 (29CM+37GC)	NA	Con y sin dislexia	GE: Bajo rendimiento lector y ausencia déficits asociados GC: Promedio Lector

Fuente: Los autores.

GE (grupo experimental), GC (grupo control)

En el análisis de las características específicas del entrenamiento en conciencia morfológica (Cuadro 6), se confirma que el contenido de la instrucción se centró en el 20 % (1 estudio) en un único nivel de morfología derivativa. En el 80 % (4 estudios) restante se combinan diferentes niveles bien sea flexiva, derivativa o de composición en la instrucción en conciencia morfológica.

El tipo de tareas que se realizan en los niveles de morfología derivativa son fundamentalmente

análisis (28 %), síntesis (28 %) e identificación de morfemas (17 %). En menor porcentaje, significado (5 %), analogías (5 %), y reglas morfológicas en el (17 %). En morfología flexiva se trabaja, número (40 %) y fundamentalmente formas verbales (60 %). Las tareas de composición se limitan a identificar y segmentar las palabras compuestas. El formato en el que se realiza el entrenamiento en dichas tareas es oral combinado con tareas de lectura y/o escritura en el 80 % de los estudios, y un 20 % donde la instrucción es exclusiva en un solo formato E (escrito).

Cuadro 6

Características específicas del entrenamiento en conciencia morfológica

Estudio	Entrenamiento							
	Nº	Identifica bases y/o afijos	Análisis morfológico	Síntesis morfológica	Analogías morfológico	Significado morfemas	Reglas morfológico ortografía	Género
1	X		X	X		X		
2			X	X			X	
3			X	X	X			
4	X		X	X			X	
5	X		X	X			X	

Fuente: Los autores.

O (oral), E (escrito), L (lectura)

Posteriormente se realizó el análisis de las características metodológicas que implementaron los estudios de instrucción (Cuadro 7). El tipo de diseño que predomina en los estudios analizados

es un pretest-posttest, observando gran variedad en cuanto al número y combinación de los grupos experimentales y grupos de control.

Cuadro 7

Análisis características metodológicas estudios de instrucción

Nº	Estudio	Diseño	Medidas de evaluación							Análisis de datos	
			CI	L	CL	E	CF	CM	V		O
1		Pre-Post 1GE(n=33) 1GC(n=27)		X	X	X	X	X	X		ANCOVA
2		Pre-Post 2GE: a.CM(n=19) b. O (n=20)	X	X	X	X	X	X		X	ANCOVA
3		Pre-Post 2 GE: a.CF(n=14) b.CM (n=15) 1 GC(n=13)	X	X		X					ANCOVA
4		Pre-Post 1GE(n=9) 1GC(n=6)		X		X		X		X	ANOVA
5		Pre-Post 1 GE: Disléxicos(n=29) 2 GC: (n=39)				X					ANOVA

GE (grupo experimental), GC (grupo control) // CI (cociente intelectual), L (lectura), CL (comprensión lectora), E (escritura), CF (conciencia fonológica), CM (conciencia morfológica), V (vocabulario), O (ortografía).

Fuente: Los autores.

Por otro lado, se observó la forma de evaluación de los resultados obtenidos por los sujetos, ocupando el (29 %) con mayor porcentaje la escritura, seguido de la prueba de lectura (18 %), conciencia morfológica con un (17 %), conciencia fonológica (12 %), comprensión lectora (12 %), y de menor porcentaje la evaluación en vocabulario en (6 %) y ortografía (6 %). Los procedimientos de análisis de datos más frecuentes son el Análisis de Covarianza (60 % tres estudios) y el Análisis de Varianza (40 % dos estudios).

Luego se realizó un análisis disciplinar, (Cuadro 8) lo cual implica extraer contenido de gran interés, que cuente con un desarrollo argumental y genere aportes significativos en el objeto de la investigación.

Los mayores aportes encontrados se centran en las instrucciones en conciencia morfológica en lectura, escritura y ortografía, respecto al grupo poblacional, los alumnos obtienen mejoras en el rendimiento de las diferentes habilidades para los procesos de escritura, comprensión lectora, adquisición de vocabulario, dominio en las tareas fonológicas y morfológicas. El 20 % de estudios afirman que los alumnos en la etapa infantil, (5 y 6 años) pueden ser instruidos en conciencia morfológica y obtener beneficios de dicho entrenamiento. Frente al 60 % donde se defiende que las mejoras las obtienen los alumnos de primaria e incluso los escolarizados en los primeros años de secundaria. Todos los estudios incluyen en su muestra alumnos con dificultades de lectura y en la mayoría de los casos se afirma que estos niños obtienen mejoras en el rendimiento del proceso lecto-escrito.

Adicionalmente para efectos de la fase de análisis se tuvo en cuenta los niveles de evidencia y grados de recomendación para el estudio con análisis cuantitativo y cualitativos aplicando lo establecido por GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (37), el cual se basa en el diseño de un sistema para clasificar la calidad y fuerza de recomendación de la evidencia. Por lo tanto, se establece los niveles de evidencia y grados de recomendación aplicados en el estudio desarrollado en el Cuadro 9.

Se establece niveles de evidencia para el estudio encontrando artículos que cumplen con lo siguiente: 1++ metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos. 1+ metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos (38).

A continuación, se presenta el análisis de evidencia y fuerza de recomendación según GRADE pro:

Se observa que el estudio uno, se caracteriza por ser un ensayo aleatorizado, el número de pacientes entrenados en conciencia morfológica es de 33 sujetos, evaluados con la prueba de producción morfológica, con un seguimiento de 12 semanas a 36 sesiones; según los datos generados por el sistema GRADE se obtiene un intervalo de confianza (CI) de 0,54 lo que refleja un nivel de certeza moderado para este artículo.

Se observa que el estudio número dos, se caracteriza por ser un ensayo aleatorizado, el número de pacientes entrenados en conciencia morfológica es de 19 sujetos, evaluado con la escala de habilidades morfológicas, con un seguimiento de 12 semanas a 36 sesiones; según los datos generados por el sistema GRADE se obtiene un intervalo de confianza (CI) de 0,83 lo que refleja un nivel de certeza moderado para este artículo.

Se observa que el estudio tres, se caracteriza por ser un ensayo aleatorizado, el número de pacientes entrenados en conciencia morfológica es de 15 sujetos, evaluado con la prueba Training Along (MTA), con un seguimiento de 22 semanas a 22 sesiones; según los datos generados por el sistema GRADE se obtiene un intervalo de confianza (CI) de 0,77 lo que demuestra un nivel de

Se observa que el estudio cuatro, se caracteriza por ser un ensayo aleatorizado, el número de pacientes entrenados en conciencia morfológica es de 54 sujetos, evaluado con la subprueba Habilidades de alfabetización con un seguimiento de 24 semanas a 7 sesiones; según los datos

Cuadro 8
Análisis de contenido de los artículos

N° estudio	Título del estudio	Autor	Año	Tema central	Programa de entrenamiento	Efecto de la intervención
1	Los efectos de Entrenamiento de la Conciencia Morfológica sobre las habilidades de lectura y ortografía de los jóvenes disléxicos.	Elisabeth Ambak y Carsten Elbro	2010	Entrenamiento de la conciencia morfológica sobre las habilidades de lectura y ortografía	El enfoque del entrenamiento fue oral, centrado en los aspectos semánticos de los morfemas.	El efecto del entrenamiento de la conciencia morfológica en las habilidades de lectura obtuvo un efecto positivo en el concepto de palabras como unidades significativas. en los datos de este estudio de capacitación morfológica, las posibilidades que los estudiantes disléxicos mejoran en la conciencia morfológica en lectura y la ortografía, se incrementa cuando la capacitación en conciencia morfológica se realiza en pequeños grupos de maestros especiales bien educados.
2	Instrucción de lectura y escritura especializada de nivel 3 para estudiantes con dislexia	Berninger	2014	Evaluar la efectividad de la instrucción de lectura y escritura en estudiantes con diagnóstico de dislexia por medio de un tratamiento de tipo morfológico	El tratamiento se basó en ortografía y morfológica. El objetivo del tratamiento ortográfico era enseñar a los estudiantes cómo crear ortografías precisas de palabras escritas en memoria aplicando dos estrategias. El objetivo del tratamiento morfológico era crear representaciones precisas de la base, palabras y afijos y aprender reglas de ortografía morfológica que afectan la ortografía de palabras (aplicadas al final de la palabra base y al comienzo de los sufijos pegados a ellas)	Se obtuvo un efecto positivo en ambos tratamientos, el tratamiento morfológico mejoró la ortografía de las pseudopalabras y decodificación fonológica, mientras que el tratamiento ortográfico mejoró la tasa de lectura de las pseudopalabras, deletrear y componer palabras reales. Por lo tanto, la instrucción de ortografía explícita y el uso de la conciencia morfológica puede generar mejoras en las habilidades de lectura en los grados superiores de 7 a 9 más significativo que en los grados inferiores de 4 a 6.

Continúa en la Pág. 170

EFFECTO DE LA INSTRUCCIÓN EN CONCIENCIA MORFOLÓGICA

...continuación del Cuadro 8. Análisis de contenido de los artículos

3	El efecto del entrenamiento morfológico en la lectura de palabras y ortografía de niños disléxicos iraníes	Hamed Ghaemi MA	2011	<p>El efecto de la morfología y la fonología. Intervenciones en lectura de palabras de niños disléxicos y progreso de ortografía</p> <p>Todas las sesiones consistían en juegos, cuyo objetivo era promover comprensión explícita de las reglas morfológicas o de las reglas fonológicas.</p> <p>El efecto al intervenir estos dos componentes es positivo, además se identifica que existe una fuerte relación entre la conciencia fonológica y morfológica para el aprendizaje lecto-escrito. La intervención fonológica fue eficaz para mejorar la lectura de palabras de niños disléxicos. Pero la intervención morfológica, a pesar de producir un gran efecto positivo, no pudo mostrar resultados significativos.</p>
4	El impacto de la conciencia morfológica en la lectura y el dictado de palabras en lectores adolescentes chinos tempranos con y sin dislexia	Sylvia Chanda Kalindi, Kevin Kien Hoa Chung	2018	<p>Fue con base a las siguientes medidas de habilidades cognitivas, lingüísticas y de alfabetización: conciencia morfológica, conciencia fonológica, conocimiento visual-ortográfico, nombres rápidos, conocimiento de vocabulario, memoria verbal a corto plazo (STM), lectura de palabras chinas y dictado (u ortografía).</p> <p>Los resultados indicaron que los primeros lectores adolescentes con dislexia tuvieron un rendimiento inferior al de los lectores típicos en todas las medidas cognitivas, lingüísticas y de alfabetización, excepto las medidas fonológicas. Los efectos mostraron correlaciones sustanciales entre la conciencia morfológica y la lectura y dictado de palabras chinas. El conocimiento visual y ortográfico y la denominación rápida también se asociaron con el dictado en los primeros lectores adolescentes con y sin dislexia, respectivamente</p>
5	Los efectos del entrenamiento de la estructura morfológica en palabras derivadas por adolescentes disléxicos	Tsesmeli y Seymour	2015	<p>Este estudio exploratorio tuvo como objetivo determinar los efectos de la instrucción explícita sobre la estructura morfológica en la ortografía de las palabras derivadas.</p> <p>El estudio se basó en el paradigma de pares de palabras (una palabra base y derivada) y la instrucción oral combinada con materiales escritos.</p> <p>La intervención tuvo un impacto sustancial en la mejora de la ortografía de las derivaciones por parte de los adolescentes disléxicos, además se obtuvo un resultado positivo en las tareas de lectura de palabras. Se propone que la conciencia morfológica constituye un efecto positivo para los adolescentes disléxicos que se puede utilizar de manera eficiente para contrarrestar sus graves deficiencias fonológicas.</p>

Fuente: Los autores.

Cuadro 9

Niveles de evidencia y grado de recomendación encontrados en el estudio

NIVEL DE EVIDENCIA PROMEDIO	GRADO DE RECOMENDACIÓN PROMEDIO
1++	A
1+	B
1+	B
1+	B
1+	B

Fuente: Los Autores

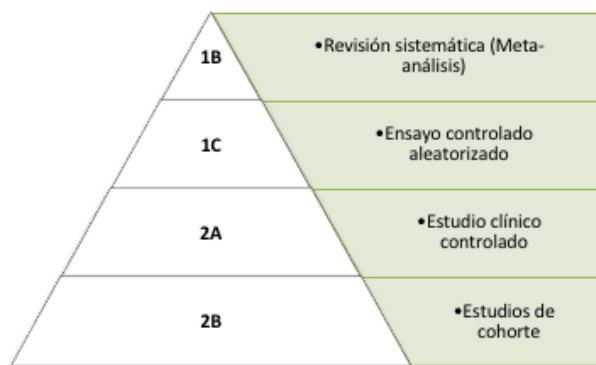


Figura 2. Valoración del nivel de evidencia.

generados por el sistema GRADE se obtiene un intervalo de confianza de 0,91 lo que revela un nivel de certeza Alto para este artículo.

Se observa que el estudio cinco, se caracteriza por ser un ensayo aleatorizado, el número de pacientes entrenados en conciencia morfológica es de 29 sujetos, evaluados con la prueba del modelo Wong, con un seguimiento de 16 semanas de 40 minutos; según los datos generados por el sistema Grade se obtiene un intervalo de confianza se obtiene un intervalo de confianza (CI) de 0,92 lo que revela un nivel de certeza Alto para este artículo.

Cuadro 10

Grado de recomendación encontrado en el estudio 1

Certainty assessment	Efecto				Importancia
	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)	Certainty	Importancia	
Nº de estudios	Entrenamiento de la conciencia Morfológica	Grupo control	Nº de pacientes		
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión
					Otras consideraciones
Entrenamiento de la conciencia morfológica para el desarrollo en habilidades de lectura (seguimiento: rango 12 semanas a 36 sesiones; evaluado con: Prueba de Producción Morfológica)					
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio	ninguno
					27
					33
					-
					mean 0,54 más alto. (0,05 más alto a 0,95 más alto.)
					⊕⊕⊕⊕ no es importante RADO

Fuente: Sistema GRADEpro

Tabla 11.
Grado de recomendación encontrado en el estudio 2

Certainty assessment		Nº de pacientes		Efecto							
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lectura y Ortografía	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)	Certainty	Importancia
Conciencia Morfológica (seguimiento: rango 14 semanas a 14 sesiones; evaluado con: Escala de Habilidades Morfológicas; Escala de: 0 a 89)											
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	20	-	mean 0,83 más alto. (0,05 más alto. a 0,95 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE

Fuente: Sistema GRADEpro

Cuadro 12
Grado de recomendación encontrado en el estudio 3

Certainty assessment		Nº de pacientes		Efecto							
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Entrenamiento Morfológico control	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	Certainty	Importancia
Entrenamiento Morfológico (seguimiento: rango 22 semanas a 22 sesiones; evaluado con: Training Along (MTA); Escala de: 0 a 97)											
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13	-	mean 0,77 más alto. (0,05 más alto. a 0,95 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE

Fuente: Sistema GRADEpro

Cuadro 13

Grado de recomendación encontrado en el estudio N°4

Certainty assessment		Nº de pacientes		Efecto								
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Conciencia Morfológica	Grupo control	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)	Certainty	Importancia
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	no es serio	ninguno	54	54	- mean 0,91 más alto. (0,05 más alto. a 0,95 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Importante

Conciencia Morfológica (seguimiento: rango 24 semanas a 7 sesiones; evaluado con: Habilidades de Alfabetización)

Fuente: Sistema GRADEpro

Cuadro 14

Grado de recomendación encontrado en el estudio 5

Certainty assessment		Nº de pacientes		Efecto								
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Entrenamiento Morfológico	Grupo control	Relativo (95 % CI)	Absoluto (95 % CI)	Certainty	Importancia
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio	ninguno	ninguno	37	-	mean 0,92 más alto. (0,05 más alto. a 0,95 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	importante

Conciencia Morfológica (seguimiento: rango 16 semanas a 40 minutos; evaluado con: Modelo WONG; Escala de: 0 a 90)

Fuente: Sistema Grade pro

Análisis general del nivel de evidencia según GRADE pro

Se realizó el análisis de los cinco artículos en el programa GRADE para calificar el nivel de evidencia científica y grado de recomendación, según los datos arrojados indican un grado de certeza alto para dos estudios y moderado para tres. Para GRADE un nivel de calidad Alto implica: Alta confianza en la coincidencia entre el efecto real y el estimado. Por consiguiente, un nivel de calidad moderado implica: Moderada confianza en la estimación del efecto. Hay posibilidad de que el efecto real esté alejado del efecto estimado (39). Considerando un grado de recomendación Fuerte para la revisión sistemática presente.

DISCUSIÓN

Los cinco estudios que fueron incluidos dan respuesta al objeto investigativo, teniendo en cuenta que los niveles de evidencia para cada uno de ellos se encuentran en las categorías alta y moderada, demostrando que la calidad de la evidencia tiende a tener un grado de recomendación fuerte, además de ser todos estudios clínicos con grupos experimentales y de control donde se evidencia efectos positivos de las diversas intervenciones.

Todos los estudios se centran en la intervención de la dislexia, siendo esta alteración una de las más frecuentes en los grupos escolares (40,41), por lo tanto, se hace necesario conocer las diferentes estrategias que se desarrollan para intervenir en esta alteración, además de considerar qué rutas se encuentra afectada para realizar un tratamiento seguro y acorde a las necesidades existentes (42).

Cabe mencionar que las dificultades en la lectura específicamente la dislexia se caracteriza por presentar dificultades en el procesamiento fonológico por lo que es imprescindible trabajar e intervenir en dicho componente, sin embargo se incluye en los intereses de la investigación el analizar otra habilidad importante dentro de la metalingüística de la lectura, como lo es la conciencia morfológica, debido a que recientemente se ha reconocido la contribución

que esta realiza a los procesos de lectura y escritura (43,44).

La conciencia morfológica es reconocida como una habilidad dentro de la conciencia metalingüística y se evidencia en relación con la conciencia que se logra en el reconocimiento de las estructuras morfológicas de las palabras y su habilidad para la reflexión y manipulación de esas estructuras dentro del proceso lector (45). Esta conciencia inicia a partir de la interiorización de esa estructura morfológica como unidad mínima de significado dentro de una palabra, por lo tanto, se vuelve crucial en un proceso de lectura, tal como lo es la comprensión lectora (46).

Por tanto, el objetivo central de esta investigación fue conocer los efectos de la instrucción en conciencia morfológica sobre el aprendizaje de la lectura en estudiantes con dislexia; Finalmente, los resultados obtenidos indican que la conciencia morfológica predice de forma más significativa la dimensión de lectura de los estudiantes disléxicos. La evidencia demuestra, que la conciencia morfológica es un indicador clave tanto en el desarrollo del proceso lecto-escrito, en el manejo de vocabulario y en la comprensión lectora (47), además, apoya el uso de la instrucción especialmente para los alumnos que tienen dificultades con la lecto-escritura (48,49).

De acuerdo a la literatura, el entrenamiento en conciencia morfológica contribuye a la comprensión de las palabras, por lo que le brindan al lector un medio para conocer el significado de una palabra nueva a partir de los significados de los morfemas que la componen y, además, benefician el procesamiento sintáctico, ya que permiten distinguir la categoría sintáctica a la que pertenece una palabra a partir de los sufijos que contiene dichas tareas como la lectura de palabras reales y pseudopalabras (50). Como consecuencia de lo anterior, la conciencia morfológica tiene un impacto en la comprensión lectora.

Sin embargo, autores refutan, que no ocurre un efecto positivo en la instrucción de la conciencia morfológica debido a que los niños con dificultades en la lectura no hacen un uso estratégico de la morfología para compensar sus déficits en el procesamiento fonológico, esto quiere decir que cuando se presenta fallas en la conciencia fonológica la conciencia morfológica

no sería una habilidad que facilite el proceso lector ya que hay de base una dificultad que se relaciona (51,52).

Otra literatura menciona que la morfología beneficia por igual a los niños con dificultad lectora y a los niños sin dificultades (53). Además, sugieren que las instrucciones en relación con la conciencia deberían ser aplicadas a grupos pequeños presentando una relación directa entre una mayor ganancia con relación a un menor número de personas en el grupo, cuanto más pequeño es el grupo, más grandes son las ganancias (54). Asimismo, otros autores presentan que, al ser suministrada de manera individual, se posibilita una mayor concentración y se trabaja más intensamente en las tareas de capacitación morfológica, lo que resulta en mejores habilidades de análisis morfológico de los estudiantes (55).

Algo similar ocurrió en los estudios analizados, en donde se evidenció que la instrucción en el menor de los casos fue dirigida de manera individual en las tareas de eliminación y composición de sufijos, y aun así presentaron avances significativos para aprender a leer palabras derivativas, por lo que se determinó que estos sujetos realizaban un análisis consciente de las estructuras de los morfemas en las palabras suministradas.

Por tanto y en respuesta a nuestro interrogante, se puede afirmar que la instrucción en la conciencia morfológica genera efectos positivos en las habilidades de lectura ya que las tareas relativas a lenguaje expresivo (producción morfológica) están relacionadas directamente con la mejora en la lectura (56) ya que a partir del reconocimiento y conciencia de la estructura del lenguaje se desarrollan habilidades morfológicas que se integran al proceso de lectura en el desarrollo del lenguaje escrito de los estudiantes.

Las herramientas metodológicas para la clasificación de la evidencia son efectivas en su aplicación a los diversos procesos de intervención y, en consecuencia, permiten determinar si estas son efectivas o seguras para efectuarse en las variantes de grupos poblacionales o en intervenciones individualizadas, de tal forma que GRADE en su medición de la calidad de la evidencia es un elemento fundamental para el análisis estadístico de los estudios (57,58).

Los intervalos de confianza estadística permiten la comprensión de las proporciones de las informaciones en los resultados de los estudios, estos se calculan mediante diferentes programas o estructura de análisis, siendo útiles para medir estadísticamente las investigaciones (59).

La estrategia PRISMA resulta efectiva en la realización de revisiones sistemáticas, puesto que permite que se efectúe un procedimiento organizacional y secuencial para la selección de los estudios, adicionalmente por medio de esta estructura se incluyen los artículos que son el objeto de estudio de la investigación (60,61).

CONCLUSIONES

Se logró concluir que la conciencia morfológica, es un factor clave en los procesos lingüísticos y de aprendizaje, sobre principalmente en el lenguaje escrito, lectura, comprensión lectora y vocabulario, la evidencia empírica como la literatura demuestra que existe una relación común entre la conciencia fonológica y morfológica, conllevando a que una predice la presencia de la otra.

A nivel de análisis de resultados concluimos que la intervención fonológica, es eficaz para mejorar habilidades de lectura de palabras de niños disléxicos, como también se logró demostrar que la instrucción morfológica genera un gran efecto positivo, revelando resultados significativos en los estudios mencionados.

De acuerdo con los datos arrojados por GRADE, los grados de recomendación para la presente investigación indican que existe buena evidencia que sugiere que la medida es eficiente y recomendable, mientras que la medida es eficaz en una magnitud alta y moderada.

Como aporte y recomendación adicional, permite invitar al desarrollo de investigaciones en América latina debido a la pobre y escasa evidencia que se apreció en la revisión como línea base en las habilidades metalingüísticas como lo son la conciencia morfológica. En este sentido, las aportaciones en la revisión pueden servir como punto de partida para futuras investigaciones acerca de la naturaleza y eficacia de una instrucción explícita no sólo en lectura,

como se propone, sino también, en la capacidad de escribir.

Finalmente, sería interesante poder estudiar dicha relación en alumnos con dificultades del lenguaje y del aprendizaje dada la escasez de este tipo de estudios en español, todo ello con el fin de superar el vacío existente en investigaciones de este tipo.

REFERENCIAS

- Cuetos F, Castejón L, González-Pumariega S. Adquisición de la fluidez en la lectura de palabras en una muestra de niños españoles. *Infanc y Aprendiz.* 2011;34(1):19-30.
- Cuetos F. *Psicología de la Lectura.* 2003.
- Andrés M, Urquijo S, Navarro Guzmán J, Aguilar Parra J, Canet Juric L. Relación de las habilidades metalingüísticas con la adquisición y consolidación de la lectura. *Rev Psicol Educ.* 2014;1(9):71-84.
- Arriagada Arriagada CM, Quintana Belmar EM. Estudio sobre las habilidades metalingüísticas y su relación con la comprensión lectora. *Chillán.* 2010;(79).
- Laura M, Juric C, Ané L. Habilidades metalingüísticas: su importancia para el adecuado aprendizaje de la lectoescritura. *Revisión del estado actual de las investigaciones científicas.* 2015:403-406.
- Mejía de Eslava LM De, Eslava JE. Phonologic awareness and the reading learning process. *Acta Neurol Colomb.* 2008;24(2):55-63.
- Fresneda RG, Mediavilla AD. Conciencia fonológica y desarrollo evolutivo de la escritura en las primeras edades. *Educ XX1.* 2018;21(1):395-416.
- Signorini A. La conciencia fonológica y la lectura. Teoría e investigación acerca de una relación compleja. *Lectura y vida.* 1988. Disponible: http://www.lecturayvida.fahce.unlp.edu.ar/numeros/a19n3/19_03_Signorini.pdf
- Gonz L, Rodr C. Approximation to the concept of morphological awareness: Concept, development and relation with reading and writing. 2011;(July 2015):135-146.
- Bowey M. Investigación en conciencia morfológica: Revisión de Estudios. *Redalyc.* 2006;2:489-498.
- Ribeiro-Santos S. Conciencia fonológica y morfológica y su relación con el aprendizaje de la escritura. 2008:1-169.
- López-Campelo B, Fidalgo R, García JN. La evaluación de la conciencia morfológica – PCM. Su papel en la adquisición de la lectura *Infad. Internat J Developmental and Educational Psychol.* 2008;4(1):347-354.
- Carlisle 1995. Papel de la conciencia morfológica en la lectura y escritura. *Redaly.* 2016.
- Lyster SAH. The effects of morphological versus phonological awareness training in kindergarten on reading development. *Read Writ.* 2002;15(3-4):261-294.
- Sánchez LG, Pérez CR, Gázquez Linares JJ, Castro PG, García DÁ. La conciencia morfológica: Tendencias de desarrollo y patrón evolutivo en Educación Infantil y Primaria. *Psicothema.* 2011;23(2):239-244.
- Ruíz AAB. Priming morfológico-conciencia morfológica. 2015;3(2):54-67.
- García JN, González L. Diferencias en la conciencia morfológica, la escritura y el lenguaje en función del desarrollo y el nivel educativo del niño. *Psicothema.* 2006;18(2):171-179.
- Rodríguez YV, Rodríguez AMT, Rivas M del C. Habilidades metamorfológicas y su incidencia en la comprensión lectora. *Rev Signos.* 2017;50(95):453-471.
- Hess Zimmermann K. Pensar sobre la morfología de las palabras: un Proyecto Didáctico para el Desarrollo de Vocabulario en la Escuela Secundaria. *Rev Iberoam Evaluación Educ.* 2019;12(2):193.
- González-Trujillo MC. Comprensión lectora en niños: morfosintaxis y prosodia en acción. 2005:1-259.
- Cristea A. Conciencia Morfológica en Escritura. *Rev Bras Ergon.* 2016;9(2):10.
- Míguez Álvarez CM. Metaanálisis descriptivo de las relaciones entre conciencia fonológica y morfológica y la lectura en español. *Actas do XIII Congreso Internacional de Lingüística Xeral: Vigo, 13-15 de xuño.* 2018:615-620.
- Sans A, Boix C, Colomé R, López-Sala A, Sanguinetti A. Trastornos del aprendizaje. *Pediatr Integr.* 2012;16(9):691-699.
- Mateos R, López C. Dificultades de aprendizaje: problemas del diagnóstico tardío. *Rev Educ Inclusiva.* 2011;4(1):103-111.
- Racional U. Federación Mundial de Neurología. *Rev Colomb Ciencias Químico-Farmacéuticas.* 2011;2(457896321):31.
- Rosler M, Wilke A, Griss P, Kienapfel H. Clasificación Internacional. *Osteologie.* 1999;8:7-16.
- Murillo Castano S. Problemas de Aprendizaje. *Rev Colomb Pediatr Pueric.* 1980;32(2):83-93.
- Carrillo M, Alegría J. Mecanismos de identificación de palabras en niños disléxicos en español: ¿existen subtipos? *Ciencias Psicológicas.* 2009;3(2):135-151.
- López-Tejeda SI, Uribe Viquez Z, Concepción M, Rivas V, Mendoza-Barrera G, Durand-Rivera A.

- Dislexia desde un enfoque cognitivo: revisión de clasificación. *Rev Mex Comun Audiol Otoneurol Foniatr*. 2012;1(2):98-103.
30. Carrillo MS, Alegría J, Miranda P, Sánchez Pérez N. Evaluación de la dislexia en la escuela primaria: Prevalencia en español. *Escritos Psicol/Psychol Writ*. 2011;4(2):35-44.
 31. Trinidad M. Alumnos con dislexia: estrategias para educadores. *Univ del Salvador Buenos aires*. 2005;1:1-6.
 32. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Educación. ST. La Dislexia Y Las Dificultades En La Adquisición De Lectoescritura. Profesorado *Rev Currículum y Form Profr*. 1997;21(1):423-432.
 33. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. The GRADE system: A change in the way of assessing the quality of evidence and the strength of recommendations. *Rev Med Chil*. 2014;142(5):630-635.
 34. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA. *Medicina Clínica*. 2010;135: 507-511.
 35. Mamédio da Costa Santos C, Andruccioli de Mattos Pimenta C, Cuce Nobre MR. The Pico Strategy for the Research Question Construction and Evidence Search. *Rev Latino-Am Enfermagen*. 2007;15(3):1-4.
 36. Sánchez-Meca J, Botella J. Revisión sistemática y meta-análisis: Herramientas para la práctica profesional = Systematic reviews and meta-analysis: Tools for professional practice. *Papeles del Psicólogo*. 2010;31(1):7-17.
 37. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cir Esp*. 2014;92(2):82-88.
 38. Solà I. GRADE: una nueva propuesta para clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones Primeras etapas. 2011; Available from: http://www.aeped.es/sites/default/files/20110401_grade.pdf
 39. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2015;47(1):48-55.
 40. González Tornaría M del L. Universidad Católica del Uruguay "Dámaso Antonio Larrañaga" MP. El Niño Disléxico y Su Entorno Educativo. *Ciencias Psicológicas*. 2011;5(2):193-200.
 41. Universidad de Granada. Facultad de Ciencias de la Educación. ST. La Dislexia y Las Dificultades En La Adquisición De Lectoescritura. Profesorado *Rev Currículum y Form Profr*. 1997;21(1):423-432.
 42. Yuzaidey NAM, Din NC, Ahmad M, Ibrahim N, Razak RA, Harun D. Interventions for children with dyslexia: A review on current intervention methods. *Med J Malaysia*. 2018;73(5):311-320.
 43. Ripoll Salceda JC, Aguado Alonso G. Eficacia de las intervenciones para el tratamiento de la dislexia: Una revisión. *Rev Logop Foniatr y Audiol*. 2016;36(2):85-100.
 44. Driscoll JL, Gudzinowicz BJ, Martin HF, Fanger H. Instrument justification, selection, and technical evaluation in clinical chemistry: Part 2 technical aspects of instrument evaluation. *Instrum Sci Technol*. 1981;11(2):127-166.
 45. Hamavandi M, Rezai MJ, Mazdayasna G. Dynamic assessment of morphological awareness in the EFL context. *Cogent Educ*. 2017;4(1):1-14.
 46. Arriagada Arriagada CM, Quintana Belmar EM. Estudio sobre las habilidades metalingüísticas y su relación con la comprensión lectora. *Chillán*. 2010;(79).
 47. Amirjalili F, Jabbari AA. The impact of morphological instruction on morphological awareness and reading comprehension of EFL learners. *Cogent Educ*. 2018;5(1):1-30.
 48. Jiménez González JE, Guzmán Rosquete R, Ortiz González M del R, Díaz Megolla A, Estévez Monzó A, García Miranda E, et al. Evaluación de procesos cognitivos asociados a la dislexia. *Rev Investig Educ*. 2009;27:49-72.
 49. Reichle ED, Perfetti CA. Scientific Studies of Reading Morphology in Word Identification: A Word-Experience Model That Accounts for Morpheme Frequency Effects. *Sci Stud Read*. 2009;(December 2011):37-41.
 50. Arnbak E, Elbro C. The effects of morphological awareness training on the reading and spelling skills of young dyslexics. *Scand J Educ Res*. 2000;44(3):229-251.
 51. Jaichenco V, Wilson M. El rol de la morfología en el proceso de aprendizaje de la lectura. *Interdisciplinaria*. 2013;30(1):85-99.
 52. López-Villaseñor ML, Calvo Expósito JA. Rehabilitación morfológica en trastornos del lenguaje: Necesidad clínica avalada por evidencia experimental. *Rev Latinoam Psicol*. 2013;45(1):111-120.
 53. Kim YSG, Guo Q, Liu Y, Peng Y, Yang L. Multiple Pathways by Which Compounding Morphological Awareness Is Related to Reading Comprehension: Evidence from Chinese Second Graders. *Read Res Q*. 2020;55(2):193-212.
 54. Carlisle JF. Morphology matters in learning to read: A commentary. *Read Psychol*. 2003;24(3-4):291-322.
 55. Lee J, Yoon SY. The Effects of Repeated Reading on Reading Fluency for Students with Reading Disabilities: A Meta-Analysis. *J Learn Disabil*. 2017;50(2):213-224.

EFFECTO DE LA INSTRUCCIÓN EN CONCIENCIA MORFOLÓGICA

56. Signor R, Claessen M, Leitão S. Interventions for dyslexia in Brazil: A scoping review discussed within the perspective of international best practice. *Aust J Learn Difficulties*. 2020;00(00):1-30.
57. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-150.
58. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo Francisco J. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Cir*. 2009; 77(5):417-419.
59. Ewcombe R, Merino C. Intervalos de confianza para las estimaciones de proporciones y las diferencias entre ellas. *Interdisciplinaria*. 2006;23(2):141-154.
60. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339(1):57-58.
61. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-511.

CRISPR and gene editing in HIV therapy: A scoping review

CRISPR y edición de genes en la terapia del VIH: una revisión exploratoria

Eduardo Tuta-Quintero^{1a}, Camila Martínez Ayala^{2a}, Miguel Ángel Molina Ardila^{3a}, Rodrigo Sanabria Sarmiento^{4b}, Carlos Felipe Gonzalez Sotelo^{5c}, Giannella Cianci De León^{6b}, Daniela F. Pérez Mantilla^{7c}, Santiago Rhenals Acuña^{8c}, Estefanía Collazos Bahamon^{9a}, Yesid Fabian Mantilla Flórez^{10a}, Alejandro Rueda Rodríguez^{11a}, Juan Pimentel^{12a}

SUMMARY

Human immunodeficiency virus (HIV) is nowadays one of the major health problems worldwide. Several strategies have been explored for the eradication of latent HIV-1 reservoirs, current antiretroviral therapy stops the progression of HIV disease, however, as new therapies are being developed, CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) systems have recently been used as a genome editing technique. CRISPR is becoming progressively one of the possible cures, although it remains experimental, for HIV in medical research. This systematic review summarizes literature evidence of CRISPR gene editing in HIV/AIDS therapy. This study also identifies the research gaps in the current literature, helping to guide future research.

Keywords: HIV, CRISPR/Cas9, genome, systematic review.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.18>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>^{1*}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8275-4399>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3823-4561>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5121-3335>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3745-3700>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2442-2024>⁶

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0057-2079>⁷

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4443-4938>⁸

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1104-428X>⁹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6276-7544>¹⁰

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8335-4370>¹¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6842-3064>¹²

Recibido: 8 de diciembre 2022

Aceptado: 31 de enero 2023

RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es hoy en día uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Se han explorado varias estrategias para la erradicación de los reservorios latentes del VIH, la terapia antirretroviral actual detiene la progresión de la enfermedad del VIH; sin embargo, a medida que se desarrollan nuevas terapias, los sistemas CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas) se han utilizado recientemente como una técnica de edición del genoma. CRISPR se está convirtiendo progresivamente en una de las posibles curas, aunque sigue siendo experimental, para el VIH en la investigación médica. Esta revisión sistemática resume la evidencia bibliográfica de la edición de genes basada en CRISPR en la terapia del VIH/SIDA. Este estudio también identifica las brechas de investigación en la literatura actual, lo que ayuda a guiar la investigación futura.

Palabras clave: VIH-1, CRISPR/Cas9, genoma, revisión sistemática.

^aUniversidad de La Sabana, Facultad de Medicina, Chfá, Colombia.

^bUniversidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

^cUniversidad Antonio Nariño, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.

^dUniversidad El Bosque, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.

^eUniversidad del Norte, Facultad de Medicina, Barranquilla, Colombia.

Corresponding author: Eduardo Andrés Tuta Quintero

E-mail : Eduardotuqu@unisabana.edu.co

Phone: 3204954596. Fax: 8615555.

Address: Faculty of Medicine building H Km 7 North highway. University Campus common bridge.

INTRODUCTION

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) is a group of deoxyribonucleic acid (DNA) sequences first identified in 1987 in the *Escherichia coli* genome (1,2); Cas genes, which code for multiple enzymes (nucleases, helicases, and polymerases), have been reported to be associated with CRISPR (CRISPR-Cas) (1,2). Initial experiments demonstrated that bacteria could incorporate exogenous bacteriophage DNA into their genome as part of the CRISPR arrays (1,2). CRISPR/Cas systems involve an adaptive immune response present in 95 % of archaea and 48 % of the bacterial genome, which allows bacteria to protect themselves from phages (1-3).

Human immunodeficiency virus (HIV) is the causative agent of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and several strategies have been explored for the eradication of latent HIV reservoirs (4,5). Entry of HIV into lymphocytes requires the interaction of the viral surface envelope glycoprotein (gp120) and the target cell (CD4, CCR5, and CXCR4) (5). Although antiretroviral therapy (ART) has proved to be effective at controlling the disease by targeting specific steps of the viral life cycle, it only works as a suppressing treatment (4-7). Even if the therapy reduces viral load thus delaying the natural evolution of HIV, it is not a curative intervention. As new therapies are being developed, CRISPR/Cas-associated protein 9 (CRISPR-Cas9) is becoming progressively one of the possible cures, although it remains experimental, for HIV in medical research (5,7).

To the best of our knowledge, no scoping or systematic review has summarized the evidence about the therapeutic role of CRISPR/Cas9-based gene editing in HIV/AIDS therapy (8,9). Scoping studies are relevant for topics with emerging evidence like this, in which the paucity of randomized controlled trials makes it difficult for researchers to undertake systematic reviews and meta-analyses. This systematic review summarizes literature evidence of CRISPR/Cas9-based gene editing in HIV/AIDS therapy. This study also identifies the research gaps in the current literature, helping to guide future research.

METHODS

The review followed the steps proposed by Arksey and O'Malley (10) and refined by Levac et al. (11): i) defined the research question; ii) search and identification of relevant studies; iii) study selection, iv) charting the data, v) summarizing and reporting the results and vi) review by an expert. The review abides by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis for scoping reviews guidelines (PRISMA-Sc) (12).

The research questions are as follows:

1. What is the extent and nature of the literature on CRISPR/Cas9-based gene editing for HIV/AIDS therapy?
2. What is the evidence on the effectiveness and safety of the therapeutic role of CRISPR/Cas9 systems in HIV management?
3. What are the research gaps in the literature on CRISPR/Cas9-based gene editing for HIV/AIDS therapy?

Inclusion criteria

Participants: This scoping review included *in vitro* (human or animal cells) and *in vivo* (human or animal models) studies on CRISPR/Cas9 editing techniques in HIV type 1 (HIV-1). We also included articles published between 2012 and 2021 as well as studies in any phase of development. This review included scientific publications on CRISPR/Cas9 and HIV-1 regarding experimental research with direct implications on HIV-1 therapeutics employing CRISPR/cas9 genetic engineering. Those studies should describe the technique and its applications.

Studies with empirical data including observational and experimental studies were incorporated. Theoretical publications such as narrative reviews, comments, and letters to the editor were excluded. The articles were published in English and Spanish, between the years 2012 and 2021. References cited in the chosen documents are added as well as papers provided by experts are also incorporated if they meet the

inclusion criteria and had not been previously identified. Documents that did not fulfill the inclusion criteria were excluded.

Search strategy

Initially, a search strategy was developed with the guidance of a research librarian at the University of La Sabana, Colombia, to identify the relevant references. We used Boolean operators and truncation, and key terms according to each electronic database. PubMed and Scopus were used (Appendix 1).

Information Sources

Databases for published studies include LILACS, PubMed, and Scopus. To obtain a more specific search strategy for a scoping review, some additional keywords and potentially useful search terms were added to the search strategy as reviewers become more familiar with the literature.

In this step, Arksey and O'Malley's (10) and Levac's (11) frameworks proposed to identify the studies included in the scoping review. Four independent reviewers (ET, VS, FM) assessed the records based on inclusion criteria; a third party was assembled when there was disagreement. Using a predefined screening form, the full text of selected citations was assessed in detail by each reviewer. Any disagreements that arose between the reviewers at each stage of the selection process were solved through discussion, or with the fifth expert reviewer.

Data were extracted from the papers included in the scoping review by four independent reviewers (ET, AR, VS, PB) using the data extraction form (Appendix II) to collect the relevant information. Collected information included relevant information about the use of the CRISPR/Cas9 gene editing technique applied to animal models, or in human *in vitro* cells. Besides, information respecting the applications, security, and viability of this technique that was relevant to the review questions was also added. The draft data extraction tool was modified and analyzed as necessary during the data collection from each included paper. Any disagreements

that arose between the reviewers were resolved through discussion, or with the expert reviewer. The authors, title, journal, publication date, type of publication, and objective were taken from each article. Authors of chosen papers were contacted to request missing or additional data when required.

The study selection process was illustrated diagrammatically with a PRISMA flow diagram, collected data is synthesized and analyzed to broad data collected from all papers. A clear explanation of each previously reported category is provided. The scoping review results are grouped by study details, characteristics, interventions or exposures, outcomes, and results, then presented in tables with their respective narrative and descriptive form that describes how the results relate to the review research question(s) and objectives. Along with the tables, the findings are presented using visual maps, and charts.

RESULT

It were selected 22 papers that met the eligibility criteria (Figure 1). The general characteristics of the included studies are presented in Table 1.

Xu et al. (13), report the allogeneic transplantation of CCR5-edited hematopoietic stem and progenitor cells into a patient with HIV-AIDS and acute lymphoblastic leukemia. Antiretroviral drugs were immediately administered, which resulted in control of HIV-1 infection and undetectable virus ribonucleic acid (RNA) in the serum after 1 year, and received six courses of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.

Olson et al. (14), employed a CRISPR/Cas9 system to repress and block induction of latent HIV-1 through complementary guide RNA and enzymatically inactive Cas9 nuclease-derived protein disabled Cas9 (dCas9) fused to a repression domain derived from Kruppel-associated box (KRAB). Blocking of reactivation of HIV transcription indicated that dCas9-KRAB prevents reactivation and maintains repression of the latent HIV-1 provirus. The results provided proof of concept that dCas9-KRAB induces epigenetic changes at targeted sites to repress HIV-1 transcription.

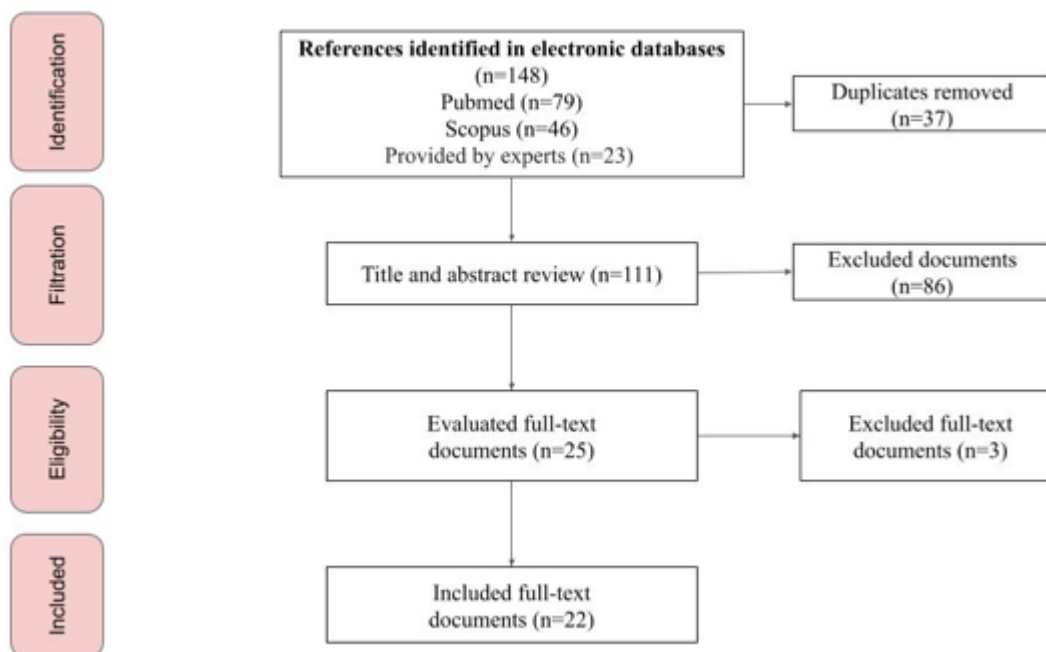


Figure 1. Flujogram PRISMA.

Rathore et al. (15), conducted a CRISPR-Cas9-based whole genome-wide functional knockout screen, in the J-Lat 10.6 cell line, a model for HIV-1 latency. This study's comprehensive approach revealed several genes to be involved in latency (POLE3, POLR1B, and TGM2), additionally, they identified several factors which may be involved in HIV-1 latency.

Yu et al. (9), constructed a simian immunodeficiency virus-based CRISPR-CCR5/Cas9 lentivirus to disrupt the CCR5 gene in progenitor cells collected from simian immunodeficiency virus-infected macaques and assessed the frequency of CCR5 gene editing *in vivo*. This study demonstrated that both single-guide RNA and dual-guide RNA-directed Cas9 could result in the disruption of CCR5 in monkey progenitor cells. The adverse effects of this approach observed include weight loss, diarrhea, emesis, and hair loss, however, the four macaques all survived the operation of apheresis and autologous transplantation withdrawal during the study period.

DISCUSSION

Human immunodeficiency virus is nowadays one of the major health problems worldwide. Current antiretroviral therapy stops the progression of HIV disease, however, interruptions because of adverse reactions, contraindications, and drug-associated toxicity have classified it as a negative therapeutic strategy (8,9,13-32). Despite major effects, all infected people with the virus will remain infected for the rest of their lives, due to the fact it has not been possible to eradicate the latent viral reservoirs. However, with the discovery of a bacterial defense mechanism CRISPR/Cas9 HIV treatment (31). CRISPR has been studied as an extremely promising tool in genetic editing that, if used in the right way, could turn the tables in HIV treatment.

CRISPR systems have recently been used as a genome editing technique. These editing tools use a non-specific nuclease (eg. Cas9) to cut the genome and a small RNA fragment to guide the

Table 1. Characteristics of the publications included in the review

Authors	Objective	Journal	Country of authors	Outcome
Xu, et al. (13)	Describe the results in a patient with HIV-1 infection and acute lymphoblastic leukemia in which transplanted CRISPR-edited CCR5-ablated hematopoietic stem and progenitor cells	New England Journal of Medicine	China	Successful transplantation and long-term engraftment of CRISPR-edited CCR5-ablated hematopoietic stem and progenitor cells, the percentage of CCR5 disruption in lymphocytes was only approximately 5%
Olson, et al. (14)	Silence the proviral DNA by introducing nuclease-deficient disabled Cas9 coupled with a transcriptional repressor domain derived from Kruppel-associated box	Viruses	United States of America	Specific guide RNA and Cas9 Kruppel-associated box repress HIV-1 transcription and reactivation of latent HIV-1 provirus.
Rathore, et al. (15)	Investigate host factors that promote HIV-1 latency	Nature	United States of America	Evaluation of deubiquitinases in HIV-1 latency establishes that they may hold a critical role, genes to be involved in latency (POLE3, POLR1B, and TGM2)
Teque, et al. (8)	Assess the <i>in-vitro</i> CCR5-tropic and CXCR4-tropic HIV-1 infectivity of immune cells derived from CCR5 gene-edited induced pluripotent stem cells	AIDS	United States of America	Gene-edited immune cells are resistant to distinct HIV1 strains
Yu, et al. (9)	Explore the virus-specific immunity using the CRISPR/Cas9 system in rhesus macaques infected with Simian immunodeficiency virus	Molecular Therapy Methods & Clinical Development	China	This study demonstrated that both single-guide RNA and dual-guide RNA-directed Cas9 could result in the disruption of CCR5 in monkey progenitor cells.
Passos, et al. (16)	To study the basic properties of endogenous SERINC5 and to verify proposed mechanisms of HIV-1 Nef-mediated counteraction of SERINC5 using CRISPR/Cas9 technology.	Journal of Virology	Germany	CRISPR/Cas9-assisted epitope tagging of endogenous alleles of SERINC5 enabled them to investigate key aspects of SERINC5 antiviral restriction and HIV-1 Nef-mediated antagonism. Although the hypothesis remains inconclusive and further studies are needed.
Hartweger, et al. (17)	Show that mature, primary mouse and human B cells can be edited <i>in vitro</i> using CRISPR/Cas9 to express mature bNAbs from the endogenous Igh locus.	Journal of Experimental Medicine	United States of America	Edited B cells can be recruited into the immune. responses and produce sufficient antibodies to confer potentially protective levels of humoral immunity
Darcis, et al. (18)	Recently identified dual-guide RNA combinations that can block HIV-1 replication permanently in infected cell cultures and prevent viral escape.	Viruses	Netherlands	Combinatorial CRISPR-Cas9 treatment can cure T cells infected by distinct HIV-1 isolates, but even minor sequence variations in conserved viral target sites can affect the efficacy of this strategy.
Osei, et al. (19)	Studied how USP18 influences HIV-1 replication in human myeloid THP-1 cells.	Journal of Virology	Germany	CRISPR-Cas9 knockout of USP18 increased p21 protein expression and blocked HIV-1 replication.

Continue in page 184...

Table 1. Characteristics of the publications included in the review. (continue from page 183).

Authors	Objective	Journal	Country of authors	Outcome
Nerys, et al. (20)	Compare the efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 for editing the beginning of the CCR5 gene.	Genetic and Molecular Biology	Brazil	CRISPR-Cas9 mediated the sorting of cells that contained 4.8 times more gene editing than TALEN+transfected cells.
Liu, et al. (21)	Use CRISPR-Cas9 to generate Jurkat CD4+ T cell lines with a knockout of the NEAT1 gene.	Virology	United States of America	HIV-1 infection exploits the normal down-regulation of anti-viral NEAT1 lncRNAs in activated CD4+ T cells to enhance viral replication.
Mefferd, et al. (22)	Show if a sgRNA targeted to an HIV-1 sequence might prevent the selection of escape mutants to protect cells from infection	Virology	United States of America	Two gRNAs specific for the HIV-1 transactivation response (TAR) element produce opposite results, they are no longer inhibited by Cas9 or fail to select any replication-competent
Dufour, et al. (23)	Used a DNA transfection-based CRISPR-Cas9 genome editing protocol to mutate TRIM5 to its potentially HIV-1-restrictive version	PLOS ONE	Canada	Demonstrates the feasibility of editing the TRIM5 gene in human cells and identifies the main challenges to be addressed to use this approach to confer protection from HIV-1.
Yin, et al. (24)	Demonstrate feasibility and efficiency of HIV-1 excision by saCas9/gRNA-mediated genome editing in humanized mice tissue inoculated with HIV-1	Molecular Therapy	United States of America	Feasibility and efficacy of HIV-1 excision in animals by saCas9 with quadruplex gRNA targeting, this gene therapy will be a way to promising clinical trials in the near future.
Kunze, et al. (25)	Report a novel AAV9P1 with a synthetic surface peptide for transduction of astrocytes and investigate if it can be used to deliver HIV-inhibitory genes to astrocytes.	Glia	Germany	AAV9P1 is a promising tool for gene delivery to astrocytes and may facilitate the inactivation/destruction of persisting HIV-1 proviruses in astrocyte reservoirs.
Bialek, et al. (26)	Explore two CRISPR/Cas9-derived activator systems as targeted approaches to induce dormant HIV-1 proviral DNA.	PLOS ONE	Germany	Demonstrate that CRISPR/Cas9-derived technologies can be applied to counteract HIV latency and may therefore represent promising novel approaches in the quest for HIV elimination.
Yoder, et al. (27)	Use next-generation sequencing to characterize HIV-1 strains that developed resistance to six different CRISPR/Cas9 gRNAs	Scientific report	United States of America	HIV-1 may be successfully edited by CRISPR/Cas9, but the virus remains competent for replication and resistant to further CRISPR/Cas9 targeting at that site.
Gang, et al. (28)	Demonstrate that combinations of two antiviral gRNAs delay viral escape and identify two gRNA combinations that durably block virus replication.	Cell Reports	Netherlands	HIV-1-infected cells can be functionally cured by dual-gRNA CRISPR/Cas9 treatment.
Gang, et al. (29)	Demonstrate profound inhibition of HIV-1 replication by harnessing T cells with Cas9 and antiviral gRNAs.	Molecular therapy	Netherlands	CRISPR-Cas9 could be an antiviral, but any therapeutic strategy should consider the viral escape implications.
Liao, et al. (30)	Adapt the CRISPR/Cas9 system to human cells for intracellular defense against foreign DNA and viruses.	Nature communications	United States of America	CRISPR/Cas9 system disrupts latently integrated viral genomes and provides long-term adaptive defense against new viral infection, expression, and replication in human cells.

Continue in page 185...

Table 1. Characteristics of the publications included in the review. (continue from page 184).

Authors	Objective	Journal	Country of authors	Outcome
Ebina, et al, (31)	Show the potential of the CRISPR/Cas9 system to edit the HIV-1 genome and block its expression.	Scientific report	Japan	CRISPR/Cas9 system efficiently cleaved and mutated long terminal repeat target sites and removed internal viral genes from the host cell chromosome.
Sessions, et al. (32)	Analyzed a panel of <i>Streptococcus pyogenes</i> Cas9 gRNAs directed to the 5' and 3' long terminal repeat regions of HIV-1 <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> .	AIDS Research and Human Retroviruses	United States of America	Propose a workflow for the identification and development of anti-HIV CRISPR therapeutics.

Notes: CRISPR/Cas9, Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR Associated Protein 9; HIV-1, Human Immunodeficiency Virus Type-1; gRNAs, a guide RNA; AAV9P1, Adeno-associated virus-based vector; TALENT, transcription activator-like effector nucleases; gRNAs, guide RNAs.

nuclease to a researcher-defined cut site (1,3,4,6). By synthetically manufacturing the RNA fragment, the nuclease can be directed to desired areas of the DNA, thus achieving double-strand breaks (4,29). The cleaved DNA is then repaired by either non-homologous end joining (NHEJ) or homology-directed repair (HDR). NHEJ displays a simple preparation method. Strand DNA is cut into two and resulting fragments are directly ligated one with another. In contrast, HDR is a more precise repair mechanism. It uses a homologous piece of DNA (that Cas9 can deliver) and inserts it between the two resulting DNA strands. This method is the most common gene-repair mechanism in eukaryotes. In short words, NHEJ would be better suited to knockout genes and HDR to insert ones (5,20-27).

CRISPR/Cas systems can insert, delete and substitute virtually any gene in a genome. The extent of utilities has not yet been completely determined but several living organisms have been modified to benefit humankind. In agriculture, CRISPR/cas9 has been used to enhance the quality, nutritional value, and yield of crops. Researchers report the potential utility of this technique since it is estimated that global food demand will increase 25-70 % by 2050 and there is expected to be less land and water available (6,25).

CRISPR/cas9 technique has also been shown to be a potentially beneficial tool in medicine. The system has been successfully used to cure mice with Duchenne muscular dystrophy (7), and to cure *in vitro* intestinal cells of patients living with cystic fibrosis (8). In cervical cancer cells, E7 and E8 papillomaviruses oncogenes have been effectively inactivated. Furthermore, Hepatitis B virus replication has been successfully arrested in chronically and *de novo* infected hepatocytes (17,19). Nevertheless, the ambitious relevance of CRISPR/cas9 has to do with HIV-infected patients.

The definitive cure for HIV includes permanent inhibition of viral replication without ART and recurrent resurgence of viremia (33). The potential of CRISPR/Cas9 to eradicate the viral reservoir (cells that infect HIV), thus generating individuals resistant to HIV, has been described. Even though this genomic editing technique was not used in the Berlin and London

patients, they were a very important advance for the development and understanding of the CRISPR-Cas9 system (34-37). However, the bioethical implications of this treatment must be considered because hematopoietic stem cell transplantation with CCR5 ablation cannot be a therapy for all infected persons.

The proposed mechanism of action of CRISPR-Cas9 for HIV treatment is the genetic editing of the CCR5 gene which encodes the CCR5 receptor; this receptor plays a crucial role in the virus entry to CD4+ T lymphocytes (15,37). However, this modality alters the host genome and CCR5-mediated immune system. There is evidence that this receptor is useful in infections such as Chagas disease. The clinical significance in infectious or neoplastic diseases must be further assessed (19,37). CRISPR/Cas9 system can be used to knock out the CCR5 gene leading this way to the absence of this receptor in CCR5-ablated hematopoietic stem and progenitor cells and thus making cells resistant to HIV infection (12). However, because of the novelty of this therapeutic approach clinical safety needs to be assessed. Research in this field continues to advance and, undoubtedly, the use of increasingly innovative and accurate technologies could allow us to achieve the goal of curing HIV soon.

Limitations

This scoping review aims to describe the clinical applications of CRISPR / Cas9-Based gene editing in HIV-1/AIDS therapy. Unlike classical systematic reviews, scoping review does not include only one evaluation of the quality of the evidence, due to the broad thematic scope of the research question. Also, the PRISMA extension to expose systematic exploratory reviews (10-12), does not recommend conducting quality evidence analyses. This is an innovative methodology to encompass the available information.

CONCLUSION

The presented results of this scoping review look for easier access to available knowledge and development of future studies or identification of new research questions about CRISPR/cas9

systems. The introduction of CRISPR/Cas9 in the management of infectious diseases have the potential for the eradication of HIV-1. However, more studies are needed to replace ART, as well as toxicities drug-induced.

Conflict of interest: None

Funding. None

REFERENCES

1. Ma Y, Zhang L, Huang X. Genome modification by CRISPR/Cas9. *FEBS J.* 2014;281(23):5186-5193.
2. Hartenian E, Doench JG. Genetic screens and functional genomics using CRISPR/Cas9 technology. *FEBS J.* 2015;282(8):138313-93.
3. Hryhorowicz M, Lipiński D, Zeyland J, Słomski R. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65(3):233-240.
4. Olson A, Basukala B, Lee S, Gagne M, Wong WW, Henderson AJ. Targeted Chromatinization and Repression of HIV-1 Provirus Transcription with Repurposed CRISPR/Cas9. *Viruses.* 2020;12(10):1154.
5. Ding J, Liu Y, Lai Y. Knowledge from London and Berlin: Finding Threads to a Functional HIV Cure. *Front Immunol.* 2021;12:688747.
6. Zhang Y, Yin C, Zhang T, Li F, Yang W, Kaminski R, et al. CRISPR/gRNA-directed synergistic activation mediator (SAM) induces specific, persistent, and robust reactivation of the HIV-1 latent reservoirs. *Sci Rep.* 2015;5:16277.
7. Rathore A, Iketani S, Wang P, Jia M, Sahi V, Ho DD. CRISPR-based gene knockout screens reveal deubiquitinases involved in HIV-1 latency in two Jurkat cell models. *Sci Rep.* 2020;10(1):5350.
8. Teque F, Ye L, Xie F, Wang J, Morvan MG, Kan YW, Levy JA. Genetically edited induced pluripotent stem cells derived from HIV-1-infected patients on therapy can give rise to immune cells resistant to HIV-1 infection. *AIDS.* 2020;34(8):1141-1149.
9. Yu S, Ou Y, Xiao H, Li J, Adah D, Liu S, et al. Experimental Treatment of SIV-Infected Macaques via Autograft of CCR5-Disrupted Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;17:520-531.
10. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32.

11. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5(1).
12. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473.
13. Xu L, Wang J, Liu Y, Xie L, Su B, Mou D, et al. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1240-1247.
14. Olson A, Basukala B, Lee S, Gagne M, Wong WW, Henderson AJ. Targeted Chromatinization and Repression of HIV-1 Provirus Transcription with Repurposed CRISPR/Cas9. *Viruses.* 2020;12(10):1154.
15. Rathore A, Iketani S, Wang P, Jia M, Sahi V, Ho DD. CRISPR-based gene knockout screens reveal deubiquitinases involved in HIV-1 latency in two Jurkat cell models. *Sci Rep.* 2020;10(1):5350.
16. Passos V, Zillinger T, Casartelli N, Wachs AS, Xu S, Malassa A, et al. Characterization of Endogenous SERINC5 Protein as Anti-HIV-1 Factor. *J Virol.* 2019;93(24):e01221-19.
17. Hartweg H, McGuire AT, Horning M, Taylor JJ, Dosenovic P, Yost D, et al. HIV-specific humoral immune responses by CRISPR/Cas9-edited B cells. *J Exp Med.* 2019;216(6):1301-1310.
18. Darcis G, Binda CS, Klaver B, Herrera-Carrillo E, Berkhout B, Das AT. The Impact of HIV-1 Genetic Diversity on CRISPR-Cas9 Antiviral Activity and Viral Escape. *Viruses.* 2019;11(3):255.
19. Osei Kuffour E, Schott K, Jaguva Vasudevan AA, Holler J, Schulz WA, Lang PA, et al. USP18 (UBP43) Abrogates p21-Mediated Inhibition of HIV-1. *J Virol.* 2018;92(20): e00592-18.
20. Nerys-Junior A, Braga-Dias LP, Pezzuto P, Cottade-Almeida V, Tanuri A. Comparison of the editing patterns and editing efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 when targeting the human CCR5 gene. *Genet Mol Biol.* 2018;41(1):167-179.
21. Liu Z, Chen S, Jin X, Wang Q, Yang K, Li C, et al. Genome editing of the HIV co-receptors CCR5 and CXCR4 by CRISPR-Cas9 protects CD4+ T cells from HIV-1 infection. *Cell Biosci.* 2017;7:47.
22. Mefferd AL, Bogerd HP, Irwan ID, Cullen BR. Insights into the mechanisms underlying the inactivation of HIV-1 proviruses by CRISPR/Cas. *Virology.* 2018;520:116-126.
23. Dufour C, Claudel A, Joubarne N, Merindol N, Maisonnnet T, Masroori N, et al. Editing of the human TRIM5 gene to introduce mutations with the potential to inhibit HIV-1. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191709.
24. Yin C, Zhang T, Qu X, Zhang Y, Putatunda R, Xiao X, et al. *In vivo* Excision of HIV-1 Provirus by saCas9 and Multiplex Single-Guide RNAs in Animal Models. *Mol Ther.* 2017;25(5):1168-1186.
25. Kunze C, Börner K, Kienle E, Orschmann T, Rusha E, Schneider M, et al. Synthetic AAV/CRISPR vectors for blocking HIV-1 expression in persistently infected astrocytes. *Glia.* 2018;66(2):413-427.
26. Bialek JK, Dunay GA, Voges M, Schäfer C, Spohn M, Stucka R, et al. Targeted HIV-1 Latency Reversal Using CRISPR/Cas9-Derived Transcriptional Activator Systems. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158294.
27. Yoder KE, Bundschuh R. Host Double Strand Break Repair Generates HIV-1 Strains Resistant to CRISPR/Cas9. *Sci Rep.* 2016;6:29530.
28. Wang G, Zhao N, Berkhout B, Das AT. A Combinatorial CRISPR-Cas9 Attack on HIV-1 DNA Extinguishes All Infectious Provirus in Infected T Cell Cultures. *Cell Rep.* 2016;17(11):2819-2826.
29. Wang G, Zhao N, Berkhout B, Das AT. CRISPR-Cas9 Can Inhibit HIV-1 Replication but NHEJ Repair Facilitates Virus Escape. *Mol Ther.* 2016;24(3):522-526.
30. Liao HK, Gu Y, Diaz A, Marlett J, Takahashi Y, Li M, et al. Use of the CRISPR/Cas9 system as an intracellular defense against HIV-1 infection in human cells. *Nat Commun.* 2015;6:6413.
31. Ebina H, Misawa N, Kanemura Y, Koyanagi Y. Harnessing the CRISPR/Cas9 system to disrupt latent HIV-1 provirus. *Sci Rep.* 2013;3:2510.
32. Sessions KJ, Chen YY, Hodge CA, Hudson TR, Eszterhas SK, Hayden MS, et al. Analysis of CRISPR/Cas9 Guide RNA Efficiency and Specificity Against Genetically Diverse HIV-1 Isolates. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2020;36(10):862-874.
33. Bhowmik R, Chaubey B. CRISPR/Cas9: a tool to eradicate HIV-1. *AIDS Res Ther.* 2022;19(1):58.
34. Duarte RF, Salgado M, Sánchez-Ortega I, Arnan M, Canals C, Domingo-Domenech E, et al. CCR5 Δ 32 homozygous cord blood allogeneic transplantation in a patient with HIV: a case report. *Lancet HIV.* 2015;2(6):e236-242.
35. Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, et al. HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature.* 2019;568(7751):244-248.
36. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood.* 2011;117(10):2791-2799.
37. Jena R, Vishwas S, Kumar R, Kaur J, Khursheed R, Gulati M, et al. Treatment strategies for HIV infection with emphasis on role of CRISPR/Cas9 gene: Success so far and road ahead. *Eur J Pharmacol.* 2022;931:175173.

Factores de virulencia de los componentes de *Porphyromona gingivalis*: una revisión narrativa

Virulence factors of the components of *Porphyromona gingivalis*:

A narrative review

Manuel Jesús Godínez-López^{1a}, Juan Pablo Loyola-Rodríguez^{2b}, María de Lourdes Márquez-Corona^{3c}, América Patricia Pontigo-Loyola^{4c}, Gladys Remigia Acuña-González^{5d}, Mariana Mora-Acosta^{6c}, Salvador Eduardo Lucas-Rincón^{7c}, Taurino Amílcar Sosa-Velasco^{8e}, Carlo Eduardo Medina-Solís^{9cf}

RESUMEN

La cavidad bucal es un ecosistema donde existen más de 700 especies de bacterias, en el que las superficies de los dientes, tejidos blandos e incluso prótesis ofrecen nichos ecológicos para la colonización de microorganismos. La enfermedad periodontal se caracteriza por inflamación crónica y destrucción progresiva de los tejidos de soporte del diente. Entre estas bacterias periodontopatógenas se incluyen: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, especies de *Treponema*, especies de *Prevotella*, *Selenomonas*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis*, especies

de *Synergistetes*, por mencionar algunas. La *P. gingivalis* es un miembro de una triada perteneciente al complejo rojo, de acuerdo con la clasificación de Socransky, y que se considera una pieza clave en cuanto a la patogenia de la enfermedad periodontal. *P. gingivalis* posee distintos factores de virulencia por medio de los cuales puede adherirse e invadir las células y tejidos del hospedero e inducir una respuesta inmuno-inflamatoria que puede causar la destrucción de la inserción periodontal, donde podemos encontrar algunos de sus componentes como: lipopolisacáridos, fimbrias, proteínas de choque térmico, etc. y componentes secretores como: gingipainas, vesículas de la membrana externa y hemaglutininas.

Palabras clave: Disbiosis, enfermedad periodontal, factores de virulencia, *P. gingivalis*.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.19>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0375-9701>¹
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0892-0082>²
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8313-1169>³
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-1705>⁴
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7739-2001>⁵
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-2764>⁶
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6622-8054>⁷
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0852-9748>⁸
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1410-9491>⁹

^aPrograma de Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud del Área Académica de Medicina del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

Recibido: 30 de noviembre 2022
Aceptado: 27 de febrero 2023

^bFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, México.

^cÁrea Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

^dFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Campeche. Campeche, México.

^eFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

^fCentro de Investigación y Estudios Avanzados de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

Autor de correspondencia: Taurino Amílcar Sosa-Velasco y Carlo Eduardo Medina-Solís.

Av Alamo 204. Pachuca, México.

E-mail : taurinoamilcar@hotmail.com y cemedinas@yahoo.com

SUMMARY

The oral cavity is an ecosystem where there are more than 700 species of bacteria, in which the surfaces of the teeth, soft tissues, and even prostheses offer ecological niches for the colonization of microorganisms. Periodontal disease is characterized by chronic inflammation and the progressive destruction of the supporting tissues of the tooth. These periodontal pathogenic bacteria include Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythia, Treponema species, Prevotella species, Selenomonas, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Filifactor alocis, Synergistetes species, to name a few. P. gingivalis is a member of a triad belonging to the red complex, according to Socransky's classification, and which is considered a key element in terms of the pathogenesis of periodontal disease. P. gingivalis has different virulence factors through which it can adhere to and invade the cells and tissues of the host and induce an immuno-inflammatory response that can destroy the periodontal insertion, where we can find some of its components such as lipopolysaccharides, fimbriae, heat shock proteins, etc. and secretory components such as gingipains, outer membrane vesicles, and hemagglutinins.

Keywords: *Dysbiosis, periodontal disease, virulence factors, P. gingivalis.*

INTRODUCCIÓN

Para poder desarrollar una planificación y evaluación de políticas de salud, es necesario contar con datos epidemiológicos en lo que concierne a las afecciones orales más prevalentes. De acuerdo con el *Global Burden of Disease*, se demuestra que las condiciones bucales siguen siendo un reto importante en cuanto a la salud de la población. A nivel mundial, se presentaron aproximadamente 3 500 millones de casos de afecciones bucales, donde 2 300 millones presentaron caries no tratada en dientes permanentes, en 796 millones padecían periodontitis severa, 532 millones tenían pérdida dental total, y 139 millones presentaron otras afecciones orales (1). Estos datos demuestran que las enfermedades bucales y sus consecuencias, son problemas de salud pública que deben enfrentar los sistemas de salud del mundo. La cavidad bucal es un ecosistema altamente complejo que comprende más de 700 especies de bacterias, en el que las superficies, tanto de los órganos dentarios

como los tejidos blandos e incluso las prótesis, ofrecen nichos ecológicos de distinta índole para la colonización de microorganismos (2,3). Debido a la alta presencia bacteriana, también es altamente probable desarrollar alguna enfermedad bucal donde podemos encontrar que algunos hábitos y conductas puedan favorecer a la aparición de alguna patología a nivel bucal. Entre ellas, la enfermedad periodontal, la cual se caracteriza por ser una enfermedad infecciosa, inflamatoria crónica, multifactorial, asociada principalmente al biofilm dental disbiótico, que invade el medio subgingival y genera una respuesta inflamatoria persistente y desequilibrada, que tiene como consecuencia la destrucción de los tejidos de soporte dentario, tanto blandos como duros, incluyendo inflamación gingival y reabsorción ósea alveolar, lo que eventualmente genera una pérdida de los dientes y en ocasiones se presenta de forma asintomática (4,5). Según el *Global Burden of Disease Study*, la enfermedad periodontal grave fue la undécima condición más prevalente en el mundo (6). La prevalencia mundial de la enfermedad periodontal aumenta con la edad de las personas, siendo en las personas adultos en donde se iniciarían las lesiones más cruentas. La prevalencia de pérdida de inserción clínica mayor a 4mm en adolescentes (15 a 19 años), adultos (35 a 44 años) y personas mayores (65 a 74 años), fue de 9,5 %, 36,6 % y 48,7 %, respectivamente (7).

Con el paso de los años, las investigaciones han logrado desarrollar y acumular evidencia sustancial de lo que puede implicar tan solo una pequeña proporción de bacterias que residen en un nicho subgingival en cuanto a la iniciación y progresión de la enfermedad periodontal. Estos microorganismos incluyen *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, especies de *Treponema*, especies de *Prevotella*, *Selenomonas*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Filifactor alocis*, especies de *Synergistetes*, por mencionar algunas. *P. gingivalis*, un anaerobio gramnegativo y miembro de una triada perteneciente al complejo rojo de acuerdo a la clasificación de Socransky, se le considera un miembro clave en cuanto a la patogenia de la enfermedad periodontal (8).

La enfermedad periodontal tiene una alta prevalencia y puede afectar tanto a individuos

con comorbilidades como aquellos que no presentan comorbilidades, de ahí la importancia de generar estrategias de prevención. Algunos estudios donde evaluaron la prevalencia de *P. gingivalis*, se pudo observar que esta es elevada, entre el 73 % a 75 %, de acuerdo con el método de detección (cultivo o PCR); mientras que entre sujetos con periodontitis se reporte del 89,5 % al 91,5 % y del 54,4 % al 58 % en individuos sanos (7). Otro estudio observó una prevalencia de *P. gingivalis* de 76 % entre los que tenían periodontitis y de 49 % en los individuos sanos (9). Estos estudios indican que la prevalencia que tiene *P. gingivalis* es alta en la población y que es posible encontrar este patógeno en individuos cuando incluso no tengan la presencia de afecciones periodontales. No importa cuál sea la perspectiva de cada individuo, las comunidades microbianas son increíblemente complejas. Esa impresión de complejidad no deriva únicamente del gran número de células a menudo densamente empaquetadas o a la gran pluralidad genética, fisiológica y funcional de los tipos, sino en la especificidad en cuanto a la identificación de que células adyacentes puedan competir e interactuar. El alcance, la escala y la dinámica de estas interacciones se ignoran y son difíciles de comprender en gran medida. Ya que estos intentos por entender los múltiples efectos, incluyendo los diferentes modelos de diversidad, confunden a la mente. El desafío es aún más complejo: la ecología es solo una porción de la imagen. Los procesos ecológicos generan una determinación en cuanto a las condiciones selectivas que propician el cambio evolutivo, que también estimula una retroalimentación para afectar los patrones de diversidad, lo que genera un inmenso cambio evolutivo en ciclos interactivos y continuos (10).

La importancia clínica de este microorganismo, de la enfermedad periodontal y sus consecuencias, se debe a la relación que guarda con diferentes enfermedades sistémicas, con quienes además comparten factores de riesgo biológicos, conductuales y psicosociales comunes (11), entre ellas la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome del ovario poliquístico, cáncer de pulmón, enfermedad renal crónica, Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, artritis reumatoide, obesidad, entre otras (12-23).

Igualmente, según la evidencia epidemiológica, se ha sugerido que la enfermedad periodontal está relacionada con resultados adversos del embarazo, como parto prematuro, bajo peso al nacer y preeclampsia (24-28). Por lo que las medidas deben estar encaminadas a la reducción del principal agente etiológico en la aparición de las enfermedades bucales, el biofilm. El mantenimiento del equilibrio de la microbiota bucal es la forma más sencilla de prevenir las enfermedades bucales (29), a través de acciones costo efectivas como lo es el cepillado dental (11,30-32).

En la actualidad existen diversas alternativas de tratamiento, además del raspado y alisado radicular que se utilizan junto con antibióticos locales o sistémicos para tratar la periodontitis. Sin embargo, el uso extensivo de antibióticos puede desencadenar el aumento de la resistencia a los medicamentos en las bacterias orales (33,34). Como no hay muchos antibióticos nuevos en proceso de desarrollo, existe un interés significativo y creciente en la medicina alternativa para el control y las terapias de la infección periodontal en todo el mundo como, por ejemplo: los bacteriófagos, los fitoquímicos (Propóleo, aloe vera, té verde, arándano, caléndula, mirra y salvia), la fototerapia, los probióticos, los prebióticos, sales metálicas y varias nanopartículas (NP) (p. ej., NP de ZnO, NP de Ag, etc.) y las vacunas como alternativas a la terapia actual. Aunque existen varias ventajas asociadas con las terapias alternativas, también se asocian algunas desventajas (35-37).

Para poder comprender de mejor forma el funcionamiento microbiano es de vital importancia tener claros algunos conceptos los cuales han sido ajustados con el tiempo. El microbioma se define como una comunidad microbiana, la cual ocupa un hábitat el cual está bien definido y posee distintas propiedades fisicoquímicas. No solo hace referencia a microorganismos involucrados, sino que abarca su actividad, lo que da como resultado la creación de nichos ecológicos específicos. Este microbioma va a formar un microecosistema dinámico e interactivo que está expuesto a sufrir cambios de acuerdo al tiempo y escala, y está integrado en un macroecosistema el cual incluye huéspedes eucariotas, y aquí es de vital importancia para su funcionamiento y salud. Para

la definición original de microbioma se originaron una serie de recomendaciones y enmiendas: 1) los miembros del microbioma, 2) las interacciones entre los miembros del microbioma dentro de redes microbianas existentes, 3) las características espaciales y temporales de los microbiomas en su entorno, 4) la microbiota central, 5) el movimiento desde las predicciones funcionales hasta fenotipos de especies, y 6) microbioma: interacción del huésped o del medio ambiente y su coevolución. Por su parte, la microbiota consiste en un conjunto de microorganismos que pertenecen a diferentes microorganismos como procariotas (bacterias y arqueas), eucariotas (protozoos, hongos y algas), mientras que su actividad corresponde a estructuras microbianas, metabolitos, elementos genéticos móviles (transposones, fagos y virus) y ADN reliquia incrustado en condiciones ambientales del hábitat (38). Nuestra incapacidad para definir el equilibrio, genera una problemática para especificar qué constituye un desequilibrio en la microbiota, comúnmente conocida como disbiosis, un concepto importante en lo que concierne a la investigación de microbioma. La disbiosis la podemos describir como una alteración en cuanto a la composición y función de la microbiota en individuos con una enfermedad presente a diferencia de un sujeto sano. Cuando se presenta la disbiosis hay una pérdida microbiana de cualidades que traen beneficios y existe un aumento microbiano con capacidad dañina o una pérdida en cuanto a la diversidad de microorganismos general (39).

Las condiciones ecológicas de los ambientes supra y subgingivales son marcadamente únicas, lo que promueve la organización de una comunidad muy diversa. Al principio, las bacterias comensales se adhieren a las superficies dentales y son seguidas por otras especies infecciosas exógenas (35). Algunos estudios han clasificado o agrupado a los microorganismos de acuerdo a ciertos aspectos donde encontramos la colonización, de las características que requieren para sobrevivir y su potencial patogénico. Socransky y col. en 1998 (40) desarrollaron un estudio donde agrupan por medio de un sistema de colores a un conjunto de microorganismos a nivel subgingival, estos grupos fueron denominados como Complejos de Socransky (Figura 1), los cuales se organizan de la siguiente manera: 1) El complejo amarillo, conformado por

colonizadores primarios, anaerobios, acidófilos y fermentadores lácticos *Streptococcus* de diferentes grupos como: *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. gordonii*; 2) Complejo azul, que tiene una asociación con el complejo amarillo por medio de coagregación formado por *Actinomyces*; 3) El complejo púrpura, donde podemos ubicar microorganismos que se asocian con los colonizadores secundarios, posteriormente a que el oxígeno fue consumido como: *Actinomyces odontolyticus*, *Veillonella parvula*; 4) El complejo verde, donde hay microorganismos característicos de placas maduras como: *Capnocytophaga*, *Campylobacter concisus*, *Eikenella corrodens* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; 5) El complejo naranja, presente en áreas más profundas de la placa y posee la característica de contar con bacterias puente que están presentes en las comunidades pioneras, entre ellas: *Fusobacterias* (*F. nucleatum* y *F. periodonticum*), bacilos *Prevotella* (*P. intermedia*, *P. nigrescens*) y *Peptostreptococcus micros*, otras bacterias presentes en placa subgingival como *Synergistes*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* y *Streptococcus constellatus*; y, 6) El complejo rojo, este grupo es característico en casos como periodontitis, son microorganismos anaerobios de características invasivas que se encuentran en íntimo contacto con la mucosa bucal y están relacionados a la respuesta inflamatoria, tales: *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* y *P. gingivalis* (40,41).

Los factores de virulencia microbianos abarcan una amplia gama de moléculas que se producen por microorganismos patógenos con la intención de mejorar sus virtudes para lograr eludir los mecanismos de defensa del huésped y así poder causar enfermedades. Estas características comprenden productos que son secretados por parte de los microorganismos como toxinas, enzimas, exopolisacáridos, así como estructuras de la superficie celular presente en cada agente patógeno como cápsulas, lipopolisacáridos, glicoproteínas y lipoproteínas. También pueden desarrollar cambios intracelulares en redes reguladoras metabólicas, gobernadas por sensores o reguladores de proteínas y ARN reguladores no codificantes, que contribuyen al potencial de virulencia. Además, ciertos productos microbianos que son secretados pueden ingresar

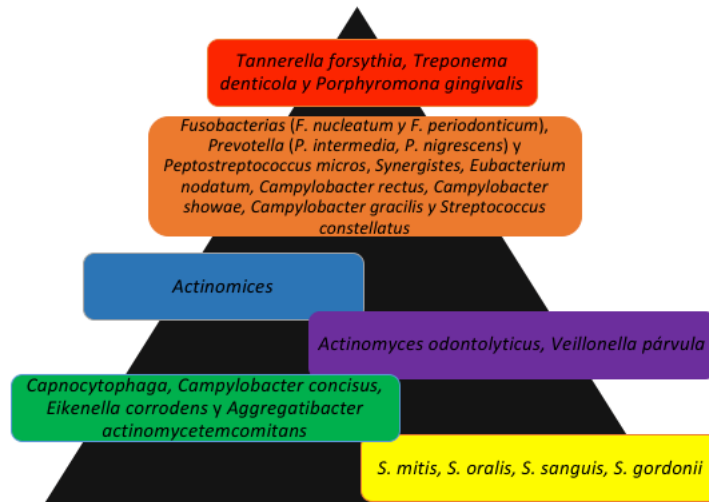


Figura 1. Disposición bacteriana de acuerdo a los Complejos de Socransky, donde encontramos 6 grupos, 1) El complejo amarillo conformado por colonizadores primarios, anaerobios, acidófilos y fermentadores lácticos, 2) El complejo azul que tiene una asociación con el complejo amarillo por medio de coagregación, 3) El complejo púrpura, donde podemos ubicar microorganismos que se asocian con los colonizadores secundarios, 4) El complejo verde donde hay microorganismos característicos de placas maduras, 5) El complejo naranja, presente en áreas más profundas de la placa y posee la característica de contar con bacterias puente que están presentes en las comunidades pioneras, y 6) El complejo rojo, es considerado el complejo más significativo en la progresión de la enfermedad periodontal, este grupo es característico en casos como periodontitis, son microorganismos anaerobios de características invasivas que se encuentran en íntimo contacto con la mucosa bucal y están relacionados a la respuesta inflamatoria.

a las células del huésped y manipularla, lo que favorece el éxito de la infección (42). Las alteraciones en los componentes del periodonto que interrumpen sus funciones de barrera pueden conducir a un aumento de patógenos oportunistas, provocando el desarrollo de enfermedades tanto a nivel local como sistémico. En esta revisión, nos enfocamos en *P. gingivalis* (43).

P. gingivalis es una especie de bacteria gramnegativa inmóvil, asacarolítica, en forma de bastón que forma colonias negras en sangre agar, que requiere condiciones anaeróbicas para crecer y la presencia de hemo o hemina y vitamina K en su medio nutritivo. Obtiene su energía metabólica fermentando aminoácidos, una propiedad decisiva para su supervivencia (44,45). Este microorganismo posee una formidable variedad de factores de virulencia con la capacidad de perturbar los mecanismos de defensa del huésped y desintegrar los componentes estructurales de

los tejidos periodontales. Esto ha originado una percepción bastante mordaz de esta bacteria. Con el desarrollo de más investigación de este microbio, el conocimiento se vuelve más detallado en cuanto a las condiciones del equilibrio biológico entre este organismo y el epitelio, alentando a una reconsideración sobre las cualidades patógenas de *P. gingivalis* (46).

Es un colonizador exitoso del epitelio oral y un componente de los microbiomas subgingivales, y es capaz de remodelar la comunidad de bacterias comensales para promover un estado de disbiosis (46,47). A lo largo de la evolución ha desarrollado mecanismos únicos e intrincados, por ejemplo, la alteración de las vías de señalización de la inflamación, el sistema del complemento, el ciclo celular y la apoptosis, y la interacción con varios receptores del huésped, modificando de esta forma su entorno o la respuesta inmunitaria por parte del huésped.

Para modular todo el ecosistema y persistir en tejidos del huésped (48). Las estrategias de supervivencia y patogenicidad dependen en gran medida de sus factores de virulencia donde podemos encontrar algunos de sus componentes

como (lipopolisacáridos, fimbrias, proteínas de choque térmico, etc.) y componentes secretores (gingipaínas y vesículas de la membrana externa) y hemaglutininas (49). En la Figura 2 se puede observar los componentes de *P. gingivalis*, así como otras estructuras de esta bacteria.

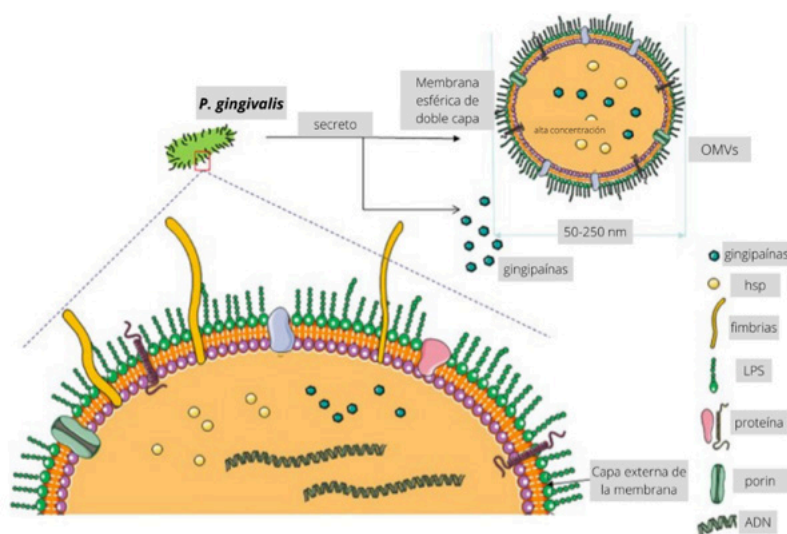


Figura 2. Características de *Porphyromonas gingivalis*. 1) Como el patógeno periodontal más común compuesto por: una membrana celular y material genético. La capa externa tiene gran cantidad de fimbrias, proteínas y canales, 2) La patogenicidad proviene de sus componentes estructurales (lipopolisacáridos, fimbrias y proteínas) y componentes secretores (gingipaínas y vesículas de membrana externa), 3) Las vesículas de membrana externa esférica de doble capa y contiene gran cantidad de factores patógenos. Tomado de: Zhang X, Yu W. Heat shock proteins and viral infection. Front Immunol. 2022;13: 947789.

Componentes de *P. gingivalis*

Las fimbrias (pili)

Son apéndices filamentosos proteicos que sobresalen de la superficie de la célula bacteriana y que están involucrados en la membrana celular. Desempeñan funciones cruciales en la formación de biopelículas, la autoagregación, la coagregación con bacterias orales, la adhesión a las moléculas huésped y la invasión de la célula huésped (49-52).

P. gingivalis expresa fimbrias FimA largas o mayores tienen 5 nm de ancho y se extienden hasta 3 μ m de largo con tamaños que varían de 41 a 49 kDa. Las fimbrias se clasifican en seis tipos según la secuencia de nucleótidos del gen *fimA* tipo I con cepas (381, ATCC 33277 Y HG565), Ib, II cepas (A7A1, SA2, BH18/10, OMZ314 Y

OMZ409), III cepa (BH6/26), IV cepas (W50 Y W83) y V cepa (HNA99). Tipo II y I son los más distribuidos en muestras de placa de pacientes con periodontitis (44).

Las fimbrias Mfa1 cortas o menores, difieren de 60 a 500 nm en su longitud cada fimbria se compone de polímeros de proteína FimA y Mfa1 condicionados por *fimA* y *mfa1*. Las fimbrias maduras también cuentan con las proteínas menores FimB-E y Mfa 2-5 (49,50,53). Los 2 tipos de fimbrias son genéticamente distintos y se expresan a partir de grupos de genes separados, a pesar de su similitud de secuencia muy baja, tienen una arquitectura similar (54).

Las fimbrias pueden ser reconocidas por receptores de células epiteliales, endoteliales e inmunitarias, lo que ocasiona la activación de células y la producción de citocinas

y moléculas de adhesión. Las fimbrias largas inducen la producción de citocinas proinflamatorias (5,45,49).

P. gingivalis promueve tanto la adhesión bacteriana como la invasión de sitios específicos, es probable que las fimbrias interrumpen la señalización celular a través de las proteínas/integrinas de la matriz extracelular en las regiones periodontales, también se considera que las fimbrias tienen una importancia crítica en los eventos invasivos en las células huésped. Las fimbrias son capaces de unirse a las enzimas salivales, las proteínas de la matriz extracelular y las bacterias comensales, así como a la integrina alfa5beta1 celular. Después de la adhesión a la integrina alfa5beta1, *P. gingivalis* es capturada por pseudópodos celulares que permiten su invaginación a través de una vía mediada por actina. Este evento invasivo requiere dinamina (GTPasa responsable de la endocitosis en las células eucariotas) celular del huésped, fibras de actina, microtúbulos y balsas lipídicas. Tras atravesar la barrera epitelial, el patógeno intracelular *P. gingivalis* altera la función celular (55).

La interacción de *P. gingivalis* con otros patógenos periodontales pueden influir en el nivel de expresión de sus fimbrias. Se ha demostrado que cuando hay un desarrollo de *P. gingivalis* con *Streptococcus gordinii*, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus mitis* conduce a la regulación baja de su fimbria menor, mientras que el desarrollo con *Streptococcus cristatus* conduce a una regulación a la baja de fimbria mayor (52).

Lipopolisacáridos (LPS)

Es un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) o más recientemente identificado como un patrón molecular asociado a microbios (MAMP). LPS es un componente de la pared celular (la membrana celular externa) de bacterias gramnegativas. LPS bien conocido por su toxicidad y su capacidad de causar inflamación no deseada en el huésped, lo que le dio el nombre de endotoxina. La diferencia de estructura en LPS puede explicar los distintos mecanismos a través de los cuales las células huésped reconocen las especies bacterianas (45,56). Se considera un importante factor de virulencia de las bacterias

gramnegativas y está formado por grandes moléculas de lípidos y polisacáridos (56).

El LPS contiene importantes diferencias estructurales entre diferentes especies bacterianas que pueden alterar significativamente las respuestas del huésped. El LPS de *P. gingivalis* provoca una respuesta inmunitaria altamente innata a través de los receptores del huésped, que es el receptor tipo toll-2 (TLR-2) y el TLR-4 en la superficie de la célula huésped, lo que induce la secreción de citocinas proinflamatorias, como interleucina-1 (IL-1 β), IL-6 e IL-8 y factor de necrosis tumoral- α , en las células del huésped y que inducen la destrucción periodontal (5,55).

Los datos experimentales y el análisis bioinformático han revelado que *P. gingivalis* produce tres tipos de LPS: normal (tipo O), aniónico (tipo A) y capsular (tipo K). Las enzimas implicadas en la producción de los tres tipos de LPS se han identificado en gran medida para los dos primeros y parcialmente para el tercer tipo (57).

Las proteínas de choque térmico (HSP)

Son un tipo de proteínas que se encuentran principalmente en células bacterianas, vegetales y animales, en las que participan en el control y regulación de las actividades de la vida celular. Las HSP protegen a otras proteínas que están bajo estrés ambiental y celular al tener una acción regulatoria del plegamiento de proteínas y respaldar la estructura correctamente plegada en proteínas. En una infección viral, algunas HSP pueden tener acciones antivirales inhibiendo la proliferación viral mediante la interacción y activación de vías inmunitarias para proteger la célula huésped. Aunque la función principal de HSP es mantener la homeostasis de las células, también pueden ser secuestradas por virus para ayudar a su invasión, replicación y maduración, aumentando las posibilidades de supervivencia viral en condiciones desfavorables dentro del huésped. Las HSP tienen una amplia gama de pesos moleculares de aprox. 10 a 100 kDa y se pueden clasificar de acuerdo con su peso molecular, incluidas las proteínas de choque término pequeñas (sHSP), HSP40, HSP60, HSP70, HSP90 y proteínas de choque térmico grandes (58).

Se plantea que las bacterias patógenas estimulan las células del periodonto para regularizar el aumento en la expresión de HSP60, lo que estimulara a los macrófagos, y posiblemente a otras células, generando una producción de citocinas proinflamatorias (59). HSP60 tiene una secuencia de aminoácidos bien conservada y se ha sugerido que es un regulador que promueve o suprime la autoinmunidad. HSP60 en *P. gingivalis*, un patógeno importante en la enfermedad periodontal, se considera que es un vínculo clave entre la periodontitis como una enfermedad infecciosa y la aterosclerosis como enfermedad autoinmune. Se ha descubierto que los péptidos originados de HSP promueven la generación de citocinas antiinflamatorias, lo que nos indica que tiene un potencial inmunorregulador. Se ha observado que un péptido antigénico impulsado por patógenos derivados de *P. gingivalis* HSP60 desencadena y agrava la aterosclerosis autoinmune (60).

Las gingipaínas

Es una familia de cisteína proteinasa (RgpA, RgpB, y Kgp), conocida como enzima “similar a la tripsina” importantes en la patogenia de la periodontitis, que afectan fuertemente el sistema inmunológico del huésped. Las gingipaínas se pueden dividir en dos categorías: gingipaína R dependiente de arginina (Rgp) y gingipaína K dependiente de lisina (Kgp). Estos dos tipos de gingipaínas de *P. gingivalis* completan el 85 % de la proteólisis fuera de la célula (61). Actúan como factores proinflamatorios en el tejido gingival, crean un entorno favorable para el crecimiento de patobiontes inflamatorios. Provocan respuestas inmunitarias desreguladas e inflamación, la inactivación de los inhibidores inmunitarios, la degradación de factores inmunitarios y la escisión de receptores de células inmunitarias. Las gingipaínas mejoran la interacción de *P. gingivalis* con otros patógenos periodontales, para facilitar su supervivencia y la formación de biopelículas. Las gingipaínas participan directamente en la coagregación de otras bacterias o en la adhesión a los tejidos y células huésped. También proporcionan nutrientes para las bacterias y ayudar a su proliferación. Degradan el fibrinógeno/fibrina, lo que contribuye a la

descomposición del tejido gingival, la inhibición de la coagulación sanguínea y el aumento del sangrado, también escinde las proteínas hemo del huésped (5,45,62). Las gingipaínas proporcionan la capacidad de evadir las respuestas inmunitarias y la eliminación del huésped. Las gingipaínas regulan la respuesta inmunitaria y la producción de mediadores inmunitarios en varias células (45).

Cápsula de *P. gingivalis*

Es una estructura de envoltura externa que se encuentra fuera de la célula bacteriana, encierra una célula bacteriana. Consta de polisacáridos y contiene agua para evitar que las células bacterianas se dessequen. Es de vital importancia para que sobrevivan las bacterias en su entorno menos optimo. La cápsula se conoce como antígeno K y actúa como mecanismo protector en el sentido que las bacterias encapsuladas son más resistentes a la fagocitosis y la muerte intracelular. Las cápsulas de *P. gingivalis* pueden unirse a otros periodontopatógenos para facilitar la agregación conjunta de bacterias y formación de biopelículas. La cápsula induce respuestas inmunitarias del huésped, es un inductor de inmunidad más débil que otros factores de virulencia y es antagonista (22,63).

La composición química de la capsula varía con las diferentes cepas de *P. gingivalis*, donde se pueden dividir en diferentes serotipos K si tienen una cubierta o pueden estar completos sin capsula. *P. gingivalis* con cápsula muestra una mayor tasa de supervivencia, debido a la resistencia que presenta a la fagocitosis por parte de macrófagos y células dendríticas, que aquellos sin capsula. Sin embargo, diferentes serotipos de *P. gingivalis* encapsulados mostraron varias capacidades de adhesión y los serotipos no envueltos logran una mejor adhesión a las células epiteliales gingivales (22).

Vesículas de la membrana externa (OMV)

Son estructuras similares a membranas esféricas de doble capa con un diámetro de aproximadamente 50 a 250 nanómetros que se descargan de forma continua desde la superficie celular durante el crecimiento de bacterias

gramnegativas. Compuesta por proteínas de membrana externa, lipopolisacáridos, fosfolípidos, ADN y una parte del periplasma que es un envuelto por la membrana externa durante el proceso de formación (23).

Las OMV de *P. gingivalis* que están enriquecidas selectivamente por proteínas de la familia del dominio C-terminal (CTD), en gran parte las gingipaínas, pueden apoyar la coagregación bacteriana, promover el desarrollo de biopelículas y actuar como un intercesor para el transporte de bacterias inmóviles por bacterias móviles. También se considera que OMV de *P. gingivalis* contribuye a la interacción y colonización del huésped, la evasión de mecanismos de defensa inmunitaria y la destrucción de tejidos periodontales y puede ser crucial en la captación de micro y macronutrientes (64). Se ha demostrado que las OMV de *P. gingivalis* ingresan a las células epiteliales del huésped y degradan las proteínas receptoras clave utilizando las gingipaínas (65).

Hemaglutininas

Son un grupo de proteínas que tienen un papel vital en el proceso de infección al permitir que *P. gingivalis* pueda adherirse a la superficie de las células huésped, que es un paso inicial en el proceso de infección bacteriana. Permitirá la adquisición de hemo por medio de la unión a los eritrocitos, siendo capaz de provocar lisis y agregación de eritrocitos a través de varias enzimas proteolíticas conocidas como gingipaínas, que liberan la fracción hemo de la molécula de hemoglobina como nutriente. *P. gingivalis* posee cinco hemaglutininas diferentes ubicadas en la superficie celular, además de secretar exohemaglutininas, que son responsables de la unión eficaz a los eritrocitos y células epiteliales. La adherencia a células diana es un evento primordial para la invasión de las células huésped. Para evitar las defensas inespecíficas del huésped, como la eliminación mecánica, las bacterias se unen a células del huésped a través de las moléculas de adhesina. Y posteriormente entran las bacterias en las células del huésped que confiere protección contra el sistema inmunitario del huésped y también contribuir al daño tisular del huésped (36,66,67).

CONCLUSIONES

La prevalencia a nivel mundial de las afecciones bucales es de proporciones considerables. El desarrollo de investigación a lo largo de los años ha proporcionado datos para comprender como es el actuar de los microorganismos y su capacidad para desarrollar enfermedades en los seres vivos, el cual es altamente complejo debido a la evolución que también experimentan estos agentes microbianos. Un claro ejemplo es *P. gingivalis* un agente microbiano relacionado en un amplio número de afecciones sistémicas crónicas. El desarrollo de más investigaciones con respecto a este microorganismo es de vital importancia, así como es de gran relevancia estudiar ese trabajo cooperativo con otros microorganismos para el desarrollo de patologías en un ser vivo.

REFERENCIAS

1. Bernabe E, Marcenes W, Hernández CR, Bailey J, Abreu LG, Alipour V, et al. Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res.* 2020;99:362-373.
2. Demirel KJ, Guimaraes AN, Demirel I. Effects of estradiol on the virulence traits of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep.* 2022;12:13881.
3. Davies JR, Kad T, Neilands J, Kinnby B, Prgomet Z, Bengtsson T, et al. Polymicrobial synergy stimulates *Porphyromonas gingivalis* survival and gingipain expression in a multi-species subgingival community. *BMC Oral Health.* 2021;21:639.
4. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:766944.
5. Nakayama M, Ohara N. Molecular mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*-host cell interaction on periodontal diseases. *Jpn Dent Sci Rev.* 2017;53:134-140.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390:1211-1259.
7. Nazir M, Al-Ansari A, Al-Khalifa K, Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal

- Disease and Lack of Its Surveillance. *Scientific World J.* 2020;2020:2146160.
8. Ingalagi P, Bhat K, Kulkarni R, Kotrashetti V, Kumbar V, Kugaji M. Detection and comparison of prevalence of *Porphyromonas gingivalis* through culture and Real Time-polymerase chain reaction in subgingival plaque samples of chronic periodontitis and healthy individuals. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2022;26:288.
 9. Ingalagi P, Kotrashetti V, Bhat K, Kugaji M. Comparison of cluster analysis of *Porphyromonas gingivalis* by arbitrarily primed-polymerase chain reaction between healthy and chronic periodontitis subjects. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020;24:251-257.
 10. Rainey PB, Quistad SD. Toward a dynamical understanding of microbial communities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2020;375(1798):20190248.
 11. Acuña-González GR, Casanova-Sarmiento JA, Islas-Granillo H, Márquez-Rodríguez S, Benítez-Valladares D, Villalobos-Rodelo JJ, et al. Desigualdades en salud bucal: Revisión de la literatura sobre la relación del cepillado dental y la posición socioeconómica. *Comunidad y Salud.* 2022;20(2):63-71.
 12. Ponce-Díaz ME, Rodríguez-Hernández AP, González-López BS, Robles-Bermeo NL, Medina-Solís CE, Sámano-Valencia C, Márquez-Corona ML. Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* en la evolución de enfermedades cardiovasculares. *Acta Bioclínica* 2023; in press.
 13. Shetty B, Fazal I, Khan SF, Nambiar M, D KI, Prasad R, Raj A. Association between cardiovascular diseases and periodontal disease: More than what meets the eye. *Drug Target Insights.* 2023;17:31-38.
 14. Dou Y, Xin J, Zhou P, Tang J, Xie H, Fan W, et al. Bidirectional association between polycystic ovary syndrome and periodontal diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1008675.
 15. Baciú SF, Mesaroş AŞ, Kacso IM. Chronic Kidney Disease and Periodontitis Interplay-A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1298.
 16. Fu Y, Xu X, Zhang Y, Yue P, Fan Y, Liu M, et al. Oral *Porphyromonas gingivalis* Infections Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Review. *Oral Health Prev Dent.* 2023;21(1):7-16.
 17. Islas-Zarazúa R, Mora-Acosta M, Navarrete-Hernández JJ, Reynoso-Vázquez J, Villalobos-Rodelo JJ, Rojas-Ortega L, et al. Comparative Analysis of Edentulism in a Sample of Mexican Adults with and without Type 2 Diabetes. *Healthcare* 2022;10(12):2378.
 18. Kesharani P, Kansara P, Kansara T, Kini A, Bhat R, Shetty P, Penugonda B. Is Periodontitis a Risk Factor for Lung Cancer? A Meta-Analysis and Detailed Review of Mechanisms of Association. *Contemp Clin Dent.* 2022;13(4):297-306.
 19. Li C, Yu R, Ding Y. Association between *Porphyromonas gingivalis* and systemic diseases: Focus on T cells-mediated adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1026457.
 20. Dziedzic A. Is Periodontitis Associated with Age-Related Cognitive Impairment? The Systematic Review, Confounders Assessment and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):15320.
 21. Casanova-Rosado AJ, Casanova-Rosado JF, Minaya-Sánchez M, Robles-Minaya JL, Casanova-Sarmiento JA, Márquez-Corona ML, et al. Association of Edentulism with Various Chronic Diseases in Mexican Elders 60+ Years: Results of a Population-Based Survey. *Healthcare* 2021;9(4):404.
 22. Aleksijević LH, Aleksijević M, Škrlec I, Šram M, Šram M, Talapko J. *Porphyromonas gingivalis* Virulence Factors and Clinical Significance in Periodontal Disease and Coronary Artery Diseases. *Pathogens.* 2022;11:1173.
 23. Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585917.
 24. Márquez-Corona ML, Tellez-Girón-Valdez A, Pontigo-Loyola AP, Islas-Zarazúa R, Robles-Bermeo NL, González-López BS, et al. Preterm birth associated with periodontal and dental indicators: A pilot case-control study in a developing country. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(5):690-695.
 25. Nannan M, Xiaoping L, Ying J. Periodontal disease in pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Progress in related mechanisms and management strategies. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:963956.
 26. Téllez-Girón Valdez A, Veras-Hernández MA, Espinosa-de Santillana IA, Kubodera-Ito T, Sosa-Velasco TA, Canseco-Prado G, et al. Efecto de indicadores de salud bucal maternos sobre partos prematuros con bajo peso al nacer: un estudio de casos y controles. Working paper. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2023.
 27. Wen X, Fu X, Zhao C, Yang L, Huang R. The bidirectional relationship between periodontal disease and pregnancy via the interaction of oral microorganisms, hormone and immune response. *Front Microbiol.* 2023;14:1070917.
 28. Alnasser BH, Alkhalidi NK, Alghamdi WK, Alghamdi FT. The Potential Association Between Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in Pregnant Women: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus.* 2023;15(1):e33216.
 29. Santos DSF, Peralta-Mamani M, Brandão FS, Andrade FB, Cruvinel T, Santos PSDS. Could polyhexanide and chlorine dioxide be used as an alternative to chlorhexidine? A systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2022;140(1):42-55.

30. Islas-Granillo H, Casanova-Rosado JF, de la Rosa-Santillana R, Casanova-Rosado AJ, Islas-Zarazúa R, Márquez-Corona ML, et al. Self-reported oral hygiene practices with emphasis on frequency of tooth brushing: A cross-sectional study of Mexican older adults aged 60 years or above. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21622.
31. Acuña-González GR, Casanova-Sarmiento JA, Islas-Granillo H, Márquez-Rodríguez S, Benítez-Valladares D, Mendoza-Rodríguez M, et al. Socioeconomic Inequalities and Toothbrushing Frequency among Schoolchildren Aged 6 to 12 Years in a Multi-Site Study of Mexican Cities: A Cross-Sectional Study. *Children*. 2022;9(7):1069.
32. Casanova-Rosado JF, Vallejos-Sánchez AA, Minaya-Sánchez M, Lara-Carrillo E, Robles-Bermeo NL, de la Rosa-Santillana R, et al. Toothbrushing frequency and maternal schooling associated with caries in primary dentition in 6- and 7-year-old children. *West Indian Med J*. 2022;69(8):545-549.
33. Elashiry M, Morandini AC, Cornelius Timothius CJ, Ghaly M, Cutler CW. Selective Antimicrobial Therapies for Periodontitis: Win the “Battle and the War”. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6459.
34. Ardila CM, Bedoya-García JA, Arrubla-Escobar DE. Antibiotic resistance in periodontitis patients: A systematic scoping review of randomized clinical trials. *Oral Dis*. 2023; in press. <https://doi.org/10.1111/odi.14288>
35. Figueiredo LC, Figueiredo NF, Cruz DF da, Baccelli GT, Sarachini GE, Bueno MR, et al. Propolis, Aloe Vera, Green Tea, Cranberry, Calendula, Myrrha and Salvia Properties against Periodontal Microorganisms. *Microorganisms*. 2022;10:2172.
36. Eltigani SA, Eltayeb MM, Ishihara A, Arima J. Isolates from *Monechma ciliatum* seeds' extract hampered *Porphyromonas gingivalis* hemagglutinins. *J Food Biochem*. 2019;43:e13029.
37. Das V, Vinod V, Biswas L, Kumar A, Biswas R. An update on possible alternative therapeutics for future periodontal disease management. *J Appl Microbiol*. 2023;134(1):lxac039.
38. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: Old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020;8:103.
39. Tiffany CR, Bäumlér AJ. Microbiome and Host Interactions: Dysbiosis: From fiction to function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317:G602-G608.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25:134-144.
41. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: A focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018;9:522-554.
42. Leitão JH. Microbial Virulence Factors. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5320.
43. Villalobos V, Garrido M, Reyes A, Fernández C, Diaz C, Torres VA, et al. Aging envisage imbalance of the periodontium: A keystone in oral disease and systemic health. *Front Immunol*. 2022;13:1044334.
44. Bostanci N, Belibasakis GN. *Porphyromonas gingivalis*: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen. *FEMS Microbiol Lett*. 2012;333(1):1-9.
45. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its Virulence factors in periodontitis. *Adv Protein Chem Struct Biol*. 2020;120:45-84.
46. Yilmaz Ö. The chronicles of *Porphyromonas gingivalis*: the microbium, the human oral epithelium and their interplay. *Microbiology (Reading)*. 2008;154(Pt 10):2897-2903.
47. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017;9:1340085.
48. Chopra A, Bhat SG, Sivaraman K. *Porphyromonas gingivalis* adopts intricate and unique molecular mechanisms to survive and persist within the host: a critical update. *J Oral Microbiol*. 2020;12:1801090.
49. Enersen M, Nakano K, Amano A. *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *J Oral Microbiol*. 2013;5.
50. Hamada S, Amano A, Kimura S, Nakagawa I, Kawabata S, Morisaki I. The importance of fimbriae in the virulence and ecology of some oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*. 1998;13:129-38.
51. Holt SC, Kesavalu L, Walker S, Genco CA. Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontol*. 2000. 1999;20:168-238.
52. Meghil MM, Ghaly M, Cutler CW. A Tale of Two Fimbriae: How Invasion of Dendritic Cells by *Porphyromonas gingivalis* Disrupts DC Maturation and Depolarizes the T-Cell-Mediated Immune Response. *Pathogens*. 2022;11:328.
53. Hasegawa Y, Iijima Y, Persson K, Nagano K, Yoshida Y, Lamont RJ, et al. Role of Mfa5 in Expression of Mfa1 Fimbriae in *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*. 2016;95:1291-1297.
54. Yoshimura F, Murakami Y, Nishikawa K, Hasegawa Y, Kawaminami S. Surface components of *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res*. 2009;44:1-12.

55. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: Major Periodontopathic Pathogen Overview. *J Immunol Res.* 2014;2014:476068.
56. Bhuyan R, Bhuyan SK, Mohanty JN, Das S, Juliana N, Abu IF. Periodontitis and Its Inflammatory Changes Linked to Various Systemic Diseases: A Review of Its Underlying Mechanisms. *Biomedicines.* 2022;10:2659.
57. Swietnicki W, Caspi R. Prediction of Selected Biosynthetic Pathways for the Lipopolysaccharide Components in *Porphyromonas gingivalis*. *Pathogens.* 2021;10:374.
58. Zhang X, Yu W. Heat shock proteins and viral infection. *Front Immunol.* 2022;13:947789.
59. Pleguezuelos O, Dainty SJ, Kapas S, Taylor JJ. A human oral keratinocyte cell line responds to human heat shock protein 60 through activation of ERK1/2 MAP kinases and up-regulation of IL-1 β . *Clin Exp Immunol.* 2005;141:307-314.
60. Joo JY, Cha GS, Kim HJ, Lee JY, Choi J. Atheroprotective nasal immunization with a heat shock protein 60 peptide from *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Implant Sci.* 2020;50:159-170.
61. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:262.
62. Ciaston I, Budziaszek J, Satala D, Potempa B, Fuchs A, Rapala-Kozik M, et al. Proteolytic Activity-Independent Activation of the Immune Response by Gingipains from *Porphyromonas gingivalis*. *mBio.* 2022;13(3):e0378721.
63. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life Below the Gum Line: Pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62:1244-1263.
64. Gui MJ, Dashper SG, Slakeski N, Chen YY, Reynolds EC. Spheres of influence: *Porphyromonas gingivalis* outer membrane vesicles. *Mol Oral Microbiol.* 2016;31:365-378.
65. Gabarrini G, Grasso S, Winkelhoff AJ van, Dijn JM van. Gingimaps: Protein Localization in the Oral Pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2020;84:e00032-19.
66. He Z, Zhang X, Song Z, Li L, Chang H, Li S, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep.* 2020;10:18313.
67. Song H, Bélanger M, Whitlock J, Kozarov E, Progulsk-Fox A. Hemagglutinin B Is Involved in the Adherence of *Porphyromonas gingivalis* to Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Infect Immun.* 2005;73:7267-7273.

Ideación suicida en estudiantes universitarios. Un análisis bibliométrico de la producción científica mundial de 1973 a 2021

Suicidal ideation in college students. A bibliometric analysis of global scientific output from 1973 to 2021

Yury Estefanía Perdomo Jurado¹, Ángela Gisette Caro Delgado², Diana Jiménez Giraldo³, Jorge Armando Cárdenas López⁴, Lucía Venegas Morales⁵

RESUMEN

La ideación suicida es el primer momento de una serie de eventos desencadenantes del suicidio, fenómeno que cobra la vida de miles de personas cada año en todo el mundo. El objetivo de esta bibliometría fue analizar la producción científica mundial entre 1973 y 2021 alrededor de la ideación suicida en estudiantes universitarios. La metodología utilizada implicó el análisis de 289 documentos hallados en la base de datos Scopus, empleando RStudio y el paquete Bibliometrix. Entre los principales hallazgos se observó el incremento en las publicaciones desde el año 2011. Estados Unidos se ubicó como el país con

mayor número de publicaciones. Los autores más citados fueron Frank Deane, Dorian Lamis y David Lester. Los conceptos que emergen se agruparon en: salud mental y factores de protección, los cuales estuvieron vinculados a la teoría interpersonal del suicidio. Por último, se evidenció escasa producción sobre factores de riesgo de tipo social.

Palabras clave: Ideación suicida, estudiante universitario, bibliometría.

SUMMARY

Suicidal ideation is the first moment in a series of events that trigger suicide, a phenomenon that claims the lives of thousands of people every year around the world. The objective of this bibliometry was to analyze the world scientific production between 1973 and 2021 around suicidal ideation in college students. The methodology used involved the analysis of 289 documents found in the Scopus database, using RStudio and the Bibliometrix package. Among the main findings was the increase in publications since 2011. The United States ranked as the country with the highest number of publications. The most cited authors were Frank Deane, Dorian Lamis, and David Lester. The emerging concepts were grouped into mental health and protective factors, which were linked to the interpersonal theory of suicide. Lastly, there was little production on social risk factors.

Keywords: Suicidal ideation, college students, Bibliometrics.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.20>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3595-482X>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9825-8637>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3806-2173>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-1499>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3034-3309>⁵

Institución Universitaria Politécnico Gran Colombiano. Facultad de Sociedad, Cultura y Creatividad. Escuela de Estudios en Psicología, Talento humano y Sociedad. Bogotá, Colombia.

*Autor de Correspondencia: Yury Estefanía Perdomo Jurado. Institución Universitaria Politécnico Gran Colombiano, Profesora Facultad de Sociedad, Cultura y Creatividad, Escuela de Estudios en Psicología, Campus principal. Bogotá, Colombia, E-mail: yeperdomo@poligran.edu.co

Recibido: 1 de julio 2022

Aceptado: 15 de diciembre 2022

INTRODUCCIÓN

Para el mundo científico, la calidad de vida de los seres humanos ha sido una preocupación constante, como lo demuestran los trabajos de Castrillón y Cala (1) y Tobar, Galvis y Tobar (2). En especial cuando se trata de proteger la vida, el bienestar y la capacidad de los jóvenes para afrontar sus dificultades y crecer sanamente en un mundo cambiante y apremiante que les exige la adaptación activa al entorno y la solución de problemas cada vez más complejos. En la actualidad, el fenómeno del suicidio cobra la vida de cerca de 703 mil personas en el mundo cada año. En la Región de las Américas, entre 2019 y 2020, la tasa de suicidios incrementó en un 17 %, siendo los jóvenes entre 15 y 29 años la población más vulnerable frente a este fenómeno, configurándose como la cuarta causa de muerte en este rango de edad y tercera causa de muerte entre jóvenes de 20 a 24 años según datos reportados recientemente por la Organización Mundial de la Salud (3).

Las cifras reportadas por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses (INMLCF) (4), a 31 de septiembre de 2022, indican que, en el país, se presenta un incremento del 11 % en suicidios con respecto al mismo mes del año 2021. En lo corrido del año se han reportado 2103 muertes por suicidio de los cuales 713 corresponden a edades entre los 18 y 28 años.

Los factores que se han vinculado con la muerte por suicidio en jóvenes están relacionados con el ajuste contextual y emocional a condiciones específicas universitarias mostrando que los estudiantes son vulnerables y tienen alta probabilidad de considerar o intentar suicidarse (5). Al respecto, se ha reportado que en la adolescencia la depresión y la ansiedad se constituyen como los trastornos mentales más asociados al suicidio, además, el consumo de cigarrillos, alcohol y sustancias psicoactivas aumentan en un 30 % el suicidio (6).

Es importante resaltar que la conducta suicida es producto de la compleja interacción entre factores biológicos, psicológicos, sociales, ambientales y culturales (7). La expresión de esta conducta según Nizama (8), se da a modo de espectro conformado por la ideación suicida, que comprende pensamientos que pueden presentarse como un deseo de morir, representaciones suicidas, ideas de autodestrucción o la idea suicida con una adecuada planificación, que se conoce como plan suicida; el intento suicida, que es

cuando el individuo ejecuta la acción, pero no llega a consumarse por alguna razón o falla en el método; y el suicidio consumado es cuando el individuo logra poner fin a su vida.

Para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (9), el fenómeno involucra el sistema de salud, la sociedad, la comunidad, las relaciones interpersonales y los aspectos individuales. Desde la postura de Durkheim (10), el suicidio tiene una relación inversa a la posibilidad que tiene el sujeto de integrarse a una sociedad y encontrar allí la posibilidad de fijarse objetivos y sujetarse a la vida, allí, la fuerza reguladora de lo social se encuentra ausente. En complemento, Aranguren (11) habla del suicidio como un proceso en el que intervienen características propias del individuo y su vinculación con el medio ambiente.

Es el suicidio resultado de la interacción entre factores que le precipitan y que Van Orden y col. (12), explican desde la teoría interpersonal. Estos autores indican que existen dos condiciones psicológicas de naturaleza interpersonal denominados *Carga percibida* y *Pertenencia frustrada* que surgen de percepciones generalmente distorsionadas del individuo sobre los vínculos generados con una red de apoyo social valiosa como la familia y amigos. La carga percibida se relaciona con la idea de ser un miembro prescindible de la familia, aquí, el individuo posee creencias sobre su yo como algo defectuoso, que no tiene valor y que se convierte fácilmente en una carga para los otros. Por su parte, la pertenencia frustrada, se vincula a la percepción de soledad, al aislamiento social, a las pocas conexiones sociales que un individuo posee y a la ausencia de relaciones afectivas recíprocas.

No obstante, los autores de esta teoría indican que ninguna de estas experiencias por sí mismas son suficientes para mover al individuo hacia el acto suicida, pero cuando estas se unen a la capacidad adquirida se facilita la conducta suicida letal. La *Capacidad adquirida* representa la pérdida de miedo al dolor, a la muerte y al fortalecimiento de los procesos oponentes de analgesia y alivio del dolor originados por exposición repetida a experiencias dolorosas y atemorizantes que generan un efecto de habituación (12).

Esta teoría plantea que la pertenencia frustrada y la carga percibida, relacionadas directamente con la ideación suicida, son de carácter dinámico, mientras que la capacidad adquirida, relacionada con la conducta suicida letal, es relativamente estable

e invariable (12), por tanto, las intervenciones en la conducta suicida podrían ser más efectivas si se gestionan desde la ideación, momento que da lugar al inicio de la secuencia de eventos propias del espectro suicida.

Bajo estas comprensiones, la presente bibliometría pretende analizar la producción científica mundial hallada en el sistema de base de datos Scopus alrededor de la ideación suicida en estudiantes universitarios. Para este grupo de investigación, como para el lector, será útil acercarse al avance acumulativo del conocimiento científico proporcionando una revisión bibliográfica clara, sistemática y reproducible (13), toda vez que se constituye en un insumo valioso para reconocer el camino recorrido en el tema y desde allí nutrirse para proponer alternativas de comprensión con mayor capacidad explicativa.

MATERIALES Y MÉTODOS

La bibliometría es un conjunto de métodos estadísticos y matemáticos que se usan para medir y analizar la calidad y cantidad de artículos y otras publicaciones (14). Es así como este estudio se enmarca en el método cuantitativo no experimental

de tipo longitudinal cuyo alcance descriptivo se llevó a cabo por medio de un análisis bibliométrico, utilizando el programa RStudio Cloud y el paquete Bibliometrix; un conjunto de herramientas para la ciencia que proporciona un mapeo científico esencial para los estudiosos de todas las disciplinas científicas (15).

Mediante este análisis, se estudiaron aspectos cuantitativos y cualitativos de la producción, difusión y uso de la información relacionada con la ideación suicida en estudiantes universitarios hallada el 06 de marzo del 2022 en la base de datos Scopus y descargada en formato bibtex. Se elige la base de datos Scopus puesto que su tamaño es mayor en comparación con Web of Science (WoS); además, Scopus representa el 50 % del universo de revistas peer-reviewed, mientras que WoS sólo el 25 % (16).

Los términos usados para la configuración del Query de búsqueda fueron: ‘Suicidal’, ‘Ideation’, ‘University students’, ‘College students’, ‘Suicidal thought’ y ‘Suicidal idea’ acompañadas de los operadores booleanos AND, OR y NOT con los cuales se recuperaron 289 documentos publicados entre 1973 y 2021, de los cuales 264 fueron artículos, 11 capítulos de libros, 8 revisiones, 6 conferencias escritas, 1 libro y 1 documento indefinido (Figura 1).

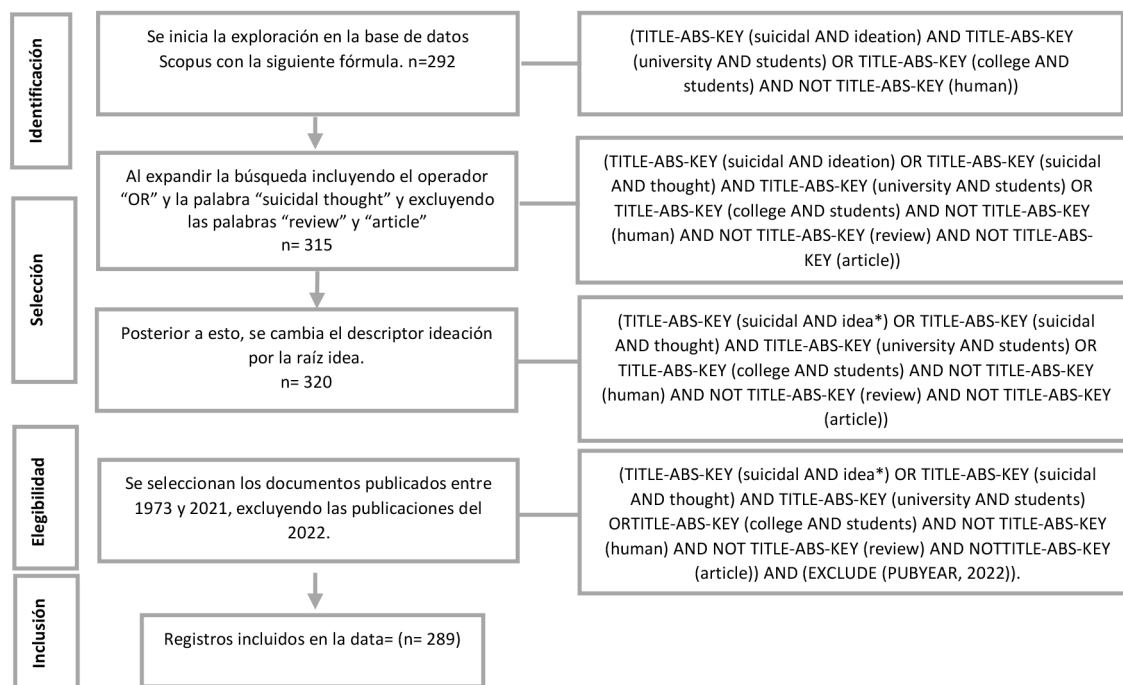


Figura 1. Diagrama basado en PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews (17).

RESULTADOS

Como resultado de la exploración de documentos de la base de datos Scopus relacionada con la ideación suicida en estudiantes universitarios, se presenta la siguiente ficha técnica con información sobre años de publicación, tipo de documentos y autores (Cuadro 1).

Al analizar las contribuciones por autor donde se señala el número de publicaciones de cada uno de ellos, se puede observar que el 90.8 %, que corresponde a 976 autores, publicó un artículo, el 0,1 %, que corresponde a un autor, publicó 11 documentos, allí la curva observada tiene semejanza con la curva teórica. En este sentido, la Ley de Lotka (18), que busca contrastar, a través de esta productividad, la frecuencia esperada con respecto a la frecuencia observada, muestra, según los descriptivos estadísticos, que el R2 presenta una proyección de datos con una cercanía al 84 % con respecto a los datos reales, y un $p= 0,44$ el cual permite afirmar que existe correspondencia entre la frecuencia observada y la frecuencia esperada y que de esta forma se cumple la Ley de Lotka donde los datos bibliométricos no difieren de manera significativa (Figura 2 y Cuadro 2).

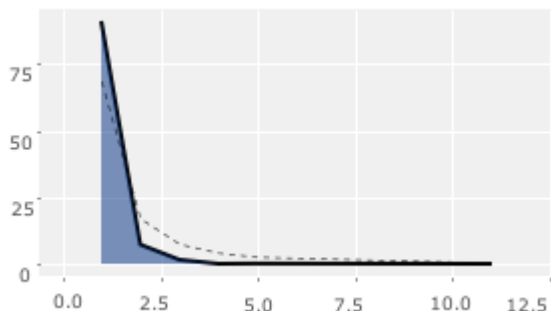


Figura 2. Productividad de Autores – Ley de Lotka. Diferencias entre la frecuencia observada y la frecuencia esperada o teórica.

Al explorar la producción científica anual, se encuentra que en 1973 se da el inicio de las publicaciones relacionadas con la ideación suicida en estudiantes universitarios con un total de 3 documentos. Luego, se mantiene una tendencia entre 0

Cuadro 1

Ficha Técnica de la Bibliometría

Description	Results
Timespan	1973:2021
Sources (Journals, Books, etc.)	193
Documents	289
Average years from publication	7,98
Average citations per documents	14,5
Average citations per year per doc	1,387
References	12 582
Document Types	
Article	262
Article in press	1
Book	1
Book chapter	11
Conference paper	6
Review	8
Authors	
Authors	1075
Author Appearances	1208
Authors of single-authored documents	21
Authors of multi-authored documents	1 054
Authors Collaboration	
Single-authored documents	24
Documents per Author	0,269
Authors per Document	3,72
Co-Authors per Documents	4,18
Collaboration Index	3,98

Cuadro 2

Productividad de Autores – Ley de Lotka

Contribuciones	No. de Autores	Proporción
1	976	90,8 %
2	78	7,3 %
3	17	1,6 %
4	1	0,1 %
5	2	0,2 %
11	1	0,1 %

a 4 documentos entre los años 1974 y 2009. Desde el año 2011 se aprecia un incremento en las publicaciones que se mantienen en el tiempo hasta llegar a un total de 63 documentos en el 2021 (Figura 3).

IDEACIÓN SUICIDA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

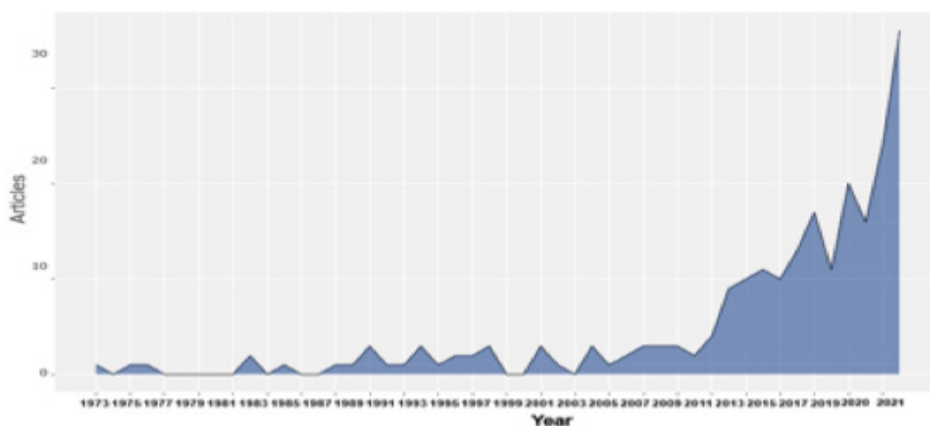


Figura 3. Producción Científica Anual del año 1973 al año 2021.

De toda la producción científica mundial, se encuentra que Estados Unidos se ubica como el país con mayor número de publicaciones relacionadas con la ideación suicida en estudiantes universitarios con un total de 306 documentos, seguido por China con 70, Canadá con 26 e Irán y Brasil con 21 documentos. Tres de los cuatro países mencionados se encuentran en el continente americano, y con 10 documentos publicados, Colombia se posiciona como el segundo país con mayor producción en América Latina. Por otro lado, Estados Unidos, China, Australia y Canadá, aparecen en su respectivo orden con el mayor índice de colaboración entre países (Figura 4).

Respecto de los 10 artículos más citados, se encuentra que todos están construidos desde la perspectiva epistemológica positivista y las variables estudiadas en relación con la ideación suicida fueron la depresión, el *bullying* y el *cyberbullying*, desesperanza, inteligencia emocional, estrés y resolución de problemas. Siete de los estudios más citados contaron con población participante de Norte América, dos de Europa y uno de Australia. Finalmente, se resalta el Cuestionario de Ideación Suicida (SIQ) de Reynolds (19) como el más usado para la recolección de información referente a la ideación suicida (Cuadro 3).

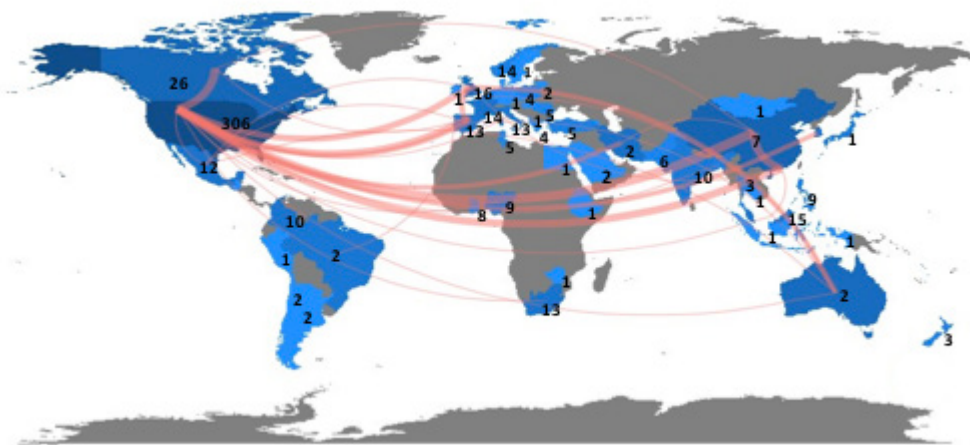


Figura 4. Producción científica y colaboración entre países.

Cuadro 3
Top de artículos más citados

Título	Año	Variables	Población	Instrumento	Resultados
Emotional intelligence moderates the relationship between stress and mental health (20).	2002	Depression, hopelessness, suicidal ideation, stress, objective and self-reported emotional intelligence	302 estudiantes universitarios australianos. 232 mujeres y 70 hombres	Suicide Ideation Questionnaire (SIQ, Reynolds, 1987)	El estrés se asoció con una mayor depresión, desesperanza e ideación suicida en personas con alta percepción emocional y mayor ideación suicida en personas con bajo manejo de las emociones de los demás.
Prevalence, Psychological Impact, and Coping of Cyberbully Victims Among College Students (21).	2012	Cyberbully victimization, prevalence, impact, coping, suicide	799 participantes norteamericanos (71,6 % mujeres, 28,4 % hombres) con un rango de edad de 18 a 24 años	SBQ-R assesses the types of suicidal ideations and behaviors (Linehan & Nielsen, 1981)	Las víctimas de cyberbullying exhibieron significativamente más comportamientos suicidas, específicamente, las víctimas de acoso cibernético tenían tasas más altas de planes/intentos suicidas y frecuencia de ideación suicida que el grupo control.
Gratitude and grit indirectly reduce risk of suicidal ideations by enhancing meaning in life: Evidence for a mediated moderation model (22).	2013	Gratitude, Grit, Suicide Meaning in life, Resilience	209 estudiantes universitarios norteamericanos (84,2 % mujeres con edades entre los 17-50)	Beck suicide scale (Beck & Steer, 1991)	Las personas que puntuaban alto en gratitud y determinación experimentan una casi ausencia de ideas suicidas con el tiempo. La determinación y la gratitud confieren resiliencia al suicidio al aumentar el significado de la vida.
Problem-solving appraisal, stress, hopelessness, and suicide ideation in a college population (23).	1991	Problem-solving, stress, hopelessness, and suicide ideation	277 estudiantes norteamericanos entre 18 y 19 años (134 hombres y 143 mujeres)	Scale for Suicide Ideation (SSI) (Beck, Kovacs, and Weissman, 1979)	La resolución de problemas y el estrés vital negativo son predictores independientes y significativos de la ideación suicida y la desesperanza.
The Impact of Insomnia and Sleep Disturbances on Depression and Suicidality (24).	2006	Insomnia, nightmares, dreams, sleep, depression, suicidality	222 estudiantes de pregrado de la Florida. 158 mujeres y 64 hombres	Depression Severity Index - Suicide Subscale (DSISS) (Metalsky and Joiner, 1997)	El insomnio y las pesadillas fueron predictores significativos de los síntomas de depresión, mientras que solo las pesadillas predijeron significativamente la ideación suicida.

Continúa en la pág. 206...

IDEACIÓN SUICIDA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

...continuación del Cuadro 3. Top de artículos más citados.

Título	Año	VARIABLES	Población	Instrumento	Resultados
Beyond Hurt Feelings: Investigating Why Some Victims of Bullying Are at Greater Risk for Suicidal Ideation (25).	2010	Hurt feelings, victims of bullying, suicidal ideation	399 estudiantes canadienses: 228 mujeres y 171 hombres, edad promedio: 14.2 años.	Suicidal Ideation Questionnaire–JR (Reynolds, 1987).	Cuanta más desesperanza social tenga una persona, mayor será su riesgo de tener pensamientos suicidas.
Suicide and Depression Among College Students (26).	1987	Suicide, Depression Students	962 estudiantes de tres universidades norteamericanas	Question: "Have you ever thought about committing suicide?"	Los factores que contribuyen a la ideación/conducta suicida con la soledad, seguida de la desesperanza, la depresión general y los problemas en la relación con su novio/novia.
Attitudes and Intentions to Seek Professional Psychological Help for Personal Problems or Suicidal Thinking (27).	2008	Seek Professional Psychological Help, Personal Problems, Suicidal Thinking	100 estudiantes universitarios voluntarios no clínicos. Neozelandeses europeos	Help-Seeking Intentions (Deane et al., 1996).	Los participantes se consideraron más propensos a buscar ayuda psicológica profesional en respuesta a "pensamientos suicidas" que a problemas "personales-emocionales".
Relations between social and emotional competence and mental health: a construct validation study (28).	2002	Social and emotional competence, mental health	330 estudiantes universitarios. 255 mujeres y 76 hombres.	Suicide Ideation Questionnaire (SIQ) (Reynolds, 1987)	La competencia social y competencia emocional predijeron los pensamientos suicidas.
Time Period and Birth Cohort Differences in Depressive Symptoms in Depressive	2014	Depressive symptoms Depression Somatic symptoms	Escuelas secundarias de Estados Unidos	Preguntas: ¿ha pensado seriamente en intentar suicidarse?	Los adolescentes mostraron menos ideación suicida en 2011 frente a 1991 y eran ligeramente menos propensos a suicidarse.
Symptoms in the U.S., 1982–2013 (29).		Generational differences Birth cohort Cultural change		¿hizo un plan sobre cómo intentaría suicidarse?	

Fuente: elaboración propia.

Como autores principales, ubicados en el top 10 por su índice h, se encontró a Frank Deane, Dorian Lamis, David Lester, Joseph Ciarrochi, Elizabeth Jeglic, Fredy Villalobos, Abdolhossein Abdollahi, Kenneth Adam, Lee Baer y Elizabeth Ballard (Cuadro 4). Dentro de los perfiles de formación, se identificó que, de estos 10 autores, nueve son psicólogos y uno es psiquiatra. Se encuentra también, que sólo dos

mujeres aparecen en el top de autores más citados. David Lester inicia con la publicación de documentos sobre la ideación suicida en estudiantes universitarios en 1989 y en 2021 su producción continúa vigente. En cuanto a Frank Deane y Dorian Lamis, pese a que tuvieron publicaciones hasta el 2007 y 2016 respectivamente, estas los posicionan dentro de los principales autores relacionados con la temática.

Cuadro 4
Principales autores

Elemento	h_index	g_index	m_index	TC	NP	PY_start
Deane, F. P.	5	5	0,185	665	5	1996
Lamis, D.A.	5	5	0,455	169	5	2012
Lester, D.	4	8	0,118	101	8	1989
Ciarrochi, J.	3	3	0,143	521	3	2002
Jeglic, E.L.	3	3	0,167	97	3	2005
Villalobos-Galvis F.H.	3	3	0,214	60	3	2009
Abdollahi, A.	2	2	0,25	29	2	2015
Adam, K. S.	2	2	0,04	34	2	1973
Baer, L	2	3	0,25	22	3	2015
Ballard, E.D.	2	2	0,222	77	2	2014

Se destacan las temáticas que presentan mayor número de citaciones para cada uno de los 10 principales autores: Dean y Ciarrochi, con 427 citaciones en la publicación que aborda la inteligencia emocional y su relación con el estrés y la salud mental (30), Lamis y su trabajo sobre depresión, desesperanza, problemas de alcohol e ideas suicidas en estudiantes universitarios con 66 citaciones (31), Ballard en su publicación sobre el efecto de algunos géneros musicales en el estado de ánimo de los estudiantes universitarios con 66 citaciones (32), Jeglic con 59 citaciones en su trabajo sobre el perdón como moderador de la asociación entre expresión de ira y conducta suicida (33), los factores de riesgo para la idea suicida en mujeres universitarias afroamericanas y europeoamericanas de Lester con 32 citaciones (34), Villalobos con 31 citaciones en su publicación sobre fiabilidad del inventario de ideación suicida positiva y negativa en estudiantes colombianos (35), Adam en su artículo sobre la pérdida temprana de los padres y su relación con la ideación suicida en estudiantes universitarios con 25 citaciones (36), el factor predictivo del estrés

y la idea suicida en estudiantes de licenciatura de Abdollahi con 24 citaciones (37) y la detección del riesgo suicida en la población universitaria de Baer con 17 citaciones (38).

Analizando las palabras claves relacionadas con cada uno de los diez autores principales, se aprecian temas de interés comunes tales como salud mental, adolescencia, juventud, factores de riesgo como depresión, soledad, género, estrés, perfeccionismo, calidad de vida; factores protectores como búsqueda de ayuda, inteligencia emocional, estilos de afrontamiento; etapas del suicidio: ideación suicida, comportamiento suicida, conducta suicida, suicidio y estudiantes universitarios. Otras temáticas relacionadas son la desesperación, desorden mental, resiliencia, modelos multivariantes, sistema nervioso central, diferencias raciales y étnicas, privación parental. Se logra identificar a través de las temáticas, que Irán, Colombia, Estados Unidos, Australia y Puerto Rico, son algunos de los países donde se han llevado a cabo algunos de los estudios de estos autores (Cuadro 5).

IDEACIÓN SUICIDA EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Cuadro 5

Principales temáticas del top 10 de autores

Autor	Temáticas de interés
FRANK DEANE	Adolescents; Depression; Help-Negation; Help-Seeking; Youth; Emotional Intelligence; Mental Health; Stress
DORIAN LAMIS	Mental Disorder; Psychological Strain; Reliability; Suicide; Validity; Gender Differences; Protective Factors; Risk Factors; Suicidal Ideation; Affiliation Motivation; Depression (Emotion); Hopelessness; Needs; Racial and Ethnic Differences
DAVID LESTER	Clinical Factors; Integrative Approach; Students; Suicide Ideation; Childhood Adversity; College Students; Multivariate Models; Population-Attributable Risk; Suicidal Ideation; Suicide Attempt; Depression; Iran; Loneliness; Patient Health Questionnaire-9 (Phq-9); Student; University
JOSEPH CIARROCHI	Emotional Intelligence; Mental Health; Stress
ELIZABETH JEGLIC	College Students; Dominican; Latina; Puerto Rican; Suicidal Behavior; Women; Anger; Anger Expression; Forgiveness; Suicidal Behavior; Suicide Ideation
FREDY VILLALOBOS	Colombia; Resilience; Psychological; Suicidal Ideation; Suicide; Attempted; Colombia; Factor Analysis; Measurement Scale; Psychology; Reliability; San Juan De Pasto (Colombia); Students; Suicide; Validity; College Students; High School Students
ABDOLHOSSEI ABDOLLAHI	Coping Styles; Iranian; Perfectionism; Suicidal Ideation; Undergraduates; Adolescents; Hardiness; Perceived Stress
KENNETH ADAM	Adult; Central Nervous System; Major Clinical Study; Parental Deprivation; Psychological Aspect; Sex; Student; Suicide Attempt; Fatality; Major Clinical Study; Parental Deprivation; Suicide
LEE BAER	Coping Strategies; COVID-19; Health Sciences Students; Mental Health; Pandemic; Quality of Life; Cognitive Behavioral Therapy (Cbt); Depression; Short-Term Psychotherapy; Suicidal Ideation; Undergraduate Mental Health; Beck Depression Inventory; College Students; Screening Tool; Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised; Suicidality
ELIZABETH BALLARD	Suicide And Life-Threatening Behavior

Revisando las coocitaciones de autores, se identifican cuatro redes; en una de ellas el autor principal es Aaron Beck y se identifica por el color azul; en otra de las redes aparece Stephen Kisch y se identifica por el color morado, Augustine Osman, principal autor de la red de color verde y la otra es Thomas Joiner y Aaron Beck, identificados con el color rojo. Aaron Beck, creador del Beck Depression Inventory (BDI) y del Beck Scale for Suicide Ideation (BSS) (39) como una de las principales fuentes de consulta desde el año 1974 y presente en tres de las redes de coocurrencia, es uno de los autores que permanece por más de 20 años en los estudios. Thomas Joiner también es relevante en una de las redes y es quien tiene más menciones; sus temáticas principales son la teoría interpersonal del suicidio (12) y uno

de sus artículos más citados sobre el impacto del insomnio y los trastornos del sueño en la depresión y la suicidalidad con 118 citaciones (40). De igual forma, Augustine Osman y Stephen Kisch, se hacen relevantes en la actualidad desarrollando investigaciones sobre suicidio en población universitaria, el artículo más citado de Osman hace una evaluación psicométrica del inventario de razones para vivir (41). La cita más antigua arrojada en el rastreo es la de Émile Durkheim quien, desde la sociología, fue uno de los pioneros en el estudio sobre el suicidio (Figura 5).

De acuerdo con su producción científica, autores como Paola Pedrelli, Lauren Fisher, John Baer, Maurizio Fava, Amy Farabaugh, David Lester, Joseph Ciarrochi y Lilian Range, se conectan principalmente

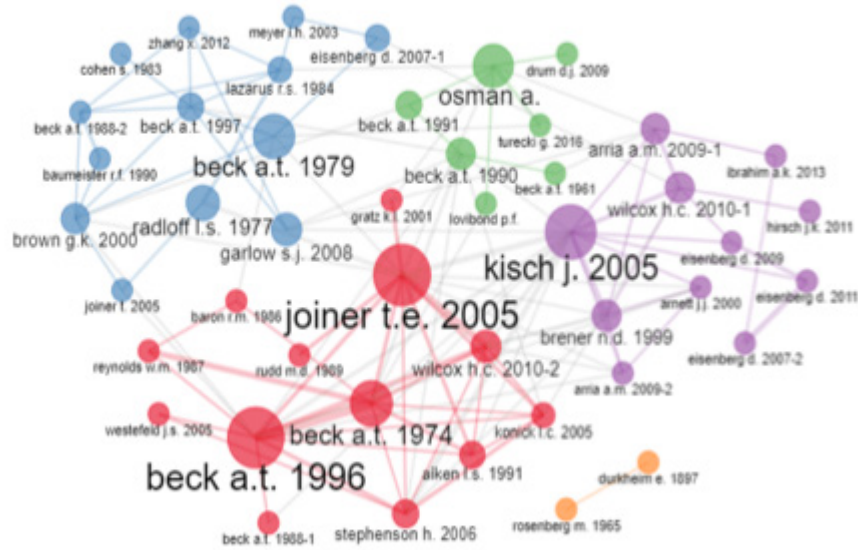


Figura 5. Red de Coocurrencias de autores.

con fuentes de publicación como Journal of Rational -Emotive and Cognitive – Behavior Therapy, y Personality and Individual Diferencias. Estas conexiones también se dan gracias al uso, por parte

de los autores mencionados, de palabras clave como suicidality, suicide ideation, depression y university students (Figura 6).

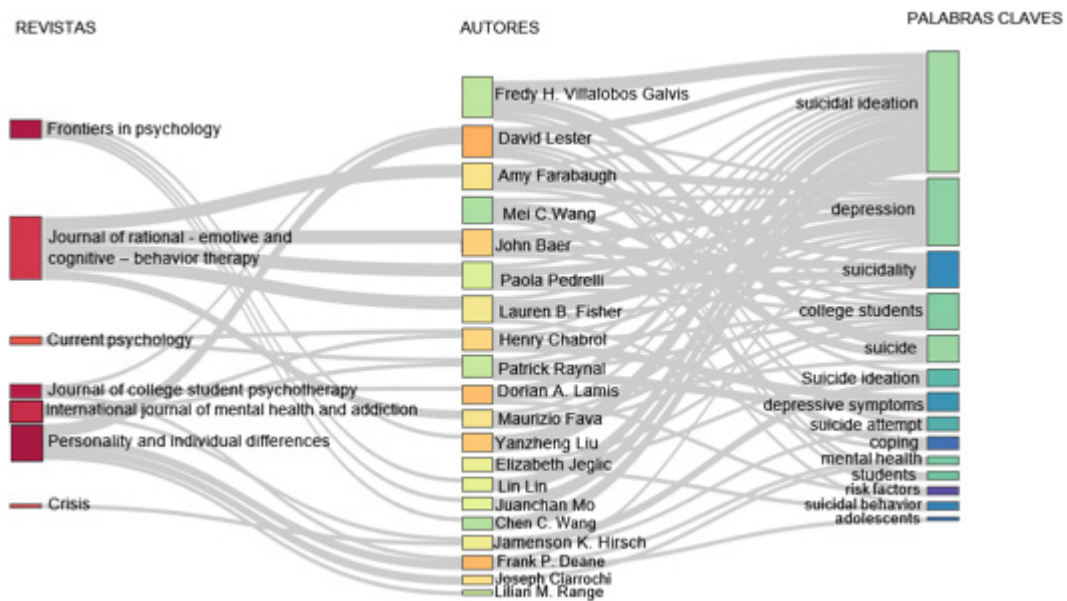


Figura 6. Árbol de Autores, palabras claves y revistas.

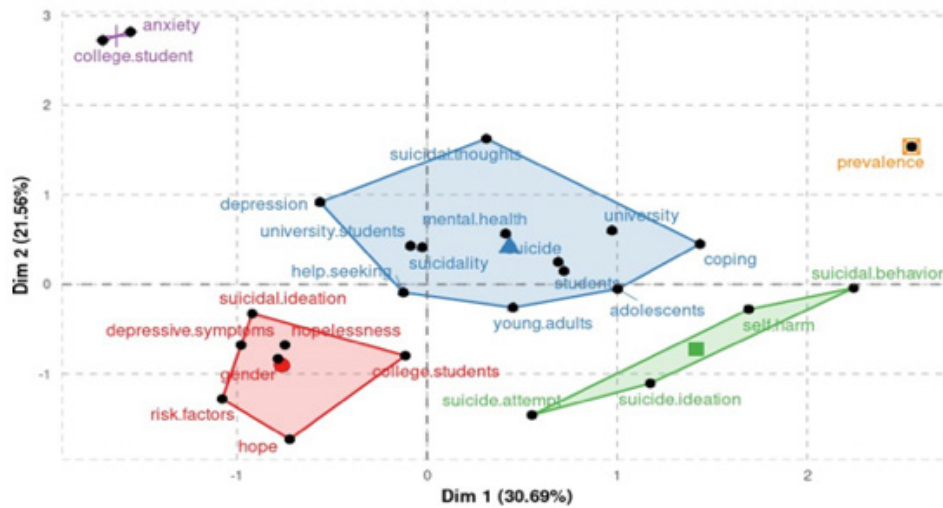


Figura 8. Estructura Conceptual de Clusters Temáticos.

Cuadro 6
Información de los clústeres temáticos

Clúster	Conceptos	Artículos Vinculados al Clúster
4. MORADO	College student, Anxiety.	48
1. AZUL	Suicide, University Students, Suicidal Thoughts, Depression, Mental Health, University, Help Seeking, Coping, Suicidality, Young Adults, Adolescents.	177
3. VERDE	Suicidal behavior, Suicide ideation, Suicide attempt, Self harm.	80
2. ROJO	Suicidal ideation, College Students, Risk Factors, Depressive symptoms, Gender, Hope, Hopelessness.	107

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De acuerdo con los hallazgos producto del análisis bibliométrico de la producción científica mundial reportada en la base de datos Scopus, sobre la ideación suicida en estudiantes universitarios entre los años 1973 y 2021, con un total de 289 documentos

recuperados, se encuentra un incremento en el interés de la comunidad científica por estas temáticas lo cual se evidencia en el aumento del número de publicaciones desde el 2011.

En el cuerpo de documentos analizados, Estados Unidos se ubica como el país con mayor producción científica, seguido por China y Canadá. A nivel de Latinoamérica, Colombia, con 10 publicaciones, es

el segundo país con mayor producción después de Brasil que cuenta con 21 documentos.

Los autores más destacados por su producción científica e impacto son: Frank Deane, (*h-index*: 5), Dorian Lamis, (*h-index*: 5) y David Lester, (*h-index*: 4). Por su parte, el psicólogo colombiano Fredy Villalobos, (*h-index*: 3), aparece dentro del top 10 como el séptimo autor con mayor producción a nivel mundial. De los 10 primeros autores, nueve son psicólogos y uno es psiquiatra; sus publicaciones aparecen principalmente en revistas como *Frontiers in Psychology*, *Journal of Rational-Emotive and Cognitive-Behavior Therapy* y *Personality and Individual Differences*.

Respecto de la red de coocurrencia se encuentra que está integrada por autores como Aaron Beck, creador del Beck Depression Inventory (BDI), Stephen Kisch, quien desarrolla investigaciones sobre suicidio y depresión, Thomas Joiner, autor de la teoría interpersonal del suicidio y Agustine Osman, con publicaciones sobre investigaciones del suicidio en población universitaria.

En relación con los clústeres temáticos se encontró que el tema más desarrollado y especializado es la ansiedad en estudiantes universitarios. Los temas altamente desarrollados y transversales en investigación sobre ideación suicida se vinculan con la salud mental, pensamiento suicida, suicidalidad, búsqueda de ayuda y depresión en adulto joven, población universitaria y adolescentes. Las temáticas de baja centralidad y densidad; es decir, temas que bien pueden ser nuevos o estar decayendo son: ideación suicida, comportamiento suicida, intento suicida y autolesión. Por último, los temas básicos y transversales son los factores de riesgo, esperanza, desesperanza y género en estudiantes universitarios.

Los resultados de la bibliometría se articulan con los constructos postulados por Joiner en la teoría interpersonal del suicidio. Así, los conceptos de depresión, ansiedad, afecto negativo, alteraciones del sueño, COVID-19, estrés, ira y desesperación, constituyen elementos que se vinculan con lo descrito en esta teoría respecto del constructo de carga percibida. Por su parte, los conceptos de soledad, desesperanza ideación suicida, adolescencia, juventud, adultez joven, raza, estudiantes universitarios y actitud, que emergen del análisis bibliométrico, a la luz de la teoría de Joiner son factores vinculantes con la pertenencia frustrada. En cuanto a la capacidad adquirida, se halla conceptos asociados a este constructo como,

la autolesión, la ingesta de alcohol, el consumo de sustancias, la conducta suicida y el suicidio, los cuales pueden ir aumentando la tolerancia al dolor físico y la habituación al miedo (12).

Diferentes conceptos han demostrado asociaciones con uno o más de los constructos de la teoría, es así como el concepto de género, que emerge en el análisis, se vincula a la carga percibida en las mujeres, teniendo en cuenta que son ellas quienes sufren más depresión que los hombres; en pertenencia frustrada, se asocia al género masculino por la menor capacidad que tienen de establecer redes de apoyo cercano, y en cuanto a la capacidad adquirida, el género masculino, tiende a hacer uso de técnicas de suicidio mucho más letales que el género femenino (12).

A partir de la teoría interpersonal del suicidio, se puede inferir que los factores de protección que emergen en la revisión de documentos se relacionan con circunstancias que alejan al sujeto de los desencadenantes del riesgo suicida. En los datos encontrados, se identifican como factores de protección la capacidad para verse a sí mismo, las redes de apoyo, la resiliencia, la búsqueda de ayuda, la inteligencia emocional, los estilos de afrontamiento, la rehabilitación y la prevención, recursos disponibles para hacer frente al riesgo de suicidio.

De la misma manera, la revisión permite identificar un escaso acercamiento a factores de riesgos de tipo social vinculados a la ideación suicida en la población universitaria. Aspectos como el desempleo, el aislamiento social, la falta de vivienda, el abuso infantil, los conflictos familiares y sociales y los factores ambientales, que, desde la mirada de la teoría interpersonal, hacen parte de la pertenencia frustrada, la carga percibida y la capacidad adquirida. Asimismo, Van Orden y col. (12), han demostrado que la impulsividad y la enfermedad física son signos de riesgo elevado para suicidio, sin embargo, no se encuentra evidencia científica sobre estos temas en el corpus analizado.

El panorama esbozado en esta bibliometría constituye un elemento clave para identificar las formas en las que la comunidad científica se aproxima al fenómeno de la ideación suicida en estudiantes universitarios y deja de presente que existen factores que no se están tomando en consideración, lo cual limita comprender de manera compleja esta problemática que cobra la vida de miles de personas en el mundo.

REFERENCIAS

1. Castaño Castrillón JJ, Páez Cala ML. Calidad de vida laboral percibida y competencias emocionales asociadas en profesionales jóvenes. *Inf Psicol.* 2020;20(2):139-153.
2. Molano-Tobar NJ, Rojas Galvis EA, Velez Tobar RA. Estado emocional y su correlación con las habilidades de afrontamiento de universitarios, Popayán-Colombia (Emotional state and its correlation with the coping skills of university students, Popayán-Colombia). *Retos Digit.* 2021;42:154-161.
3. Una de cada 100 muertes es por suicidio [Internet]. Who.int. [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/17-06-2021-one-in-100-deaths-is-by-suicide>
4. Boletines Estadísticos Mensuales - Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses [Internet]. Gov. co. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.medicinalegal.gov.co/cifras-estadisticas/boletines-estadisticos-mensuales>
5. Tabares ASG, Núñez C, Osorio MPA, Caballo VE. Riesgo suicida y su relación con la inteligencia emocional y la autoestima en estudiantes universitarios. *Ter Psicol.* 2020;38(3):403-426.
6. Bello LSH, Montoro CH, Urquiza JLG, Milanés ZC. Prevalencia y factores asociados a la ideación e intento de suicidio en adolescentes: Revisión sistemática. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;(94):129.
7. O'Connor RC, Nock MK. The psychology of suicidal behaviour. *Lancet Psychiat.* 2014;1(1):73-85.
8. Valladolid MN. Suicidio. *Rev Peruana de Epidemiol.* 2011;15(2):1-5.
9. Promoción de la salud mental en las poblaciones indígenas. Experiencias de países. Una colaboración entre la OPS/OMS, Canadá, Chile y Socios de la Región de las Américas 2014-2015. OPS; 2016.
10. Durkheim E. El suicidio. Fontamara; 2011.
11. Aranguren M. Modelos Teóricos de Comprensión del Suicidio [Internet]. *Aacademica.org.* [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://www.aacademica.org/000-020/155.pdf>
12. Van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA, Joiner TE Jr. The interpersonal theory of suicide. *Psychol Rev.* 2010;117(2):575-600.
13. Groos OV, Pritchard A. Documentation notes. *J Doc.* 1969;25(4):344-349.
14. Durieux V, Gevenois PA. Bibliometric indicators: quality measurements of scientific publication. *Radiology.* 2010;255(2):342-351.
15. Aria M, Cuccurullo C. bibliometrix : An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr.* 2017;11(4):959-975.
16. Profesionaldelainformacion.com. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <http://profesionaldelainformacion.com/contenidos/2006/marzo/7.pdf>
17. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473.
18. Lotka AJ. The Frequency Distribution of Scientific Productivity. *J Washington Acad Scis.* 1926;16:317-323.
19. Reynolds WM. Suicide ideation questionnaire: Professional manual. *Psychological Assessment Resources.* 1987.
20. Ciarrochi J, Deane FP, Anderson S. Emotional intelligence moderates the relationship between stress and mental health. *Pers Individ Dif.* 2002;32(2):197-209.
21. Schenk AM, Fremouw WJ. Prevalence, psychological impact, and coping of cyberbully victims among college students. *J Sch Violence.* 2012;11(1):21-37.
22. Kleiman EM, Adams LM, Kashdan TB, Riskind JH. Gratitude and grit indirectly reduce risk of suicidal ideations by enhancing meaning in life: Evidence for a mediated moderation model. *J Res Pers.* 2013;47(5):539-546.
23. Dixon WA, Heppner PP, Anderson WP. Problem-solving appraisal, stress, hopelessness, and suicide ideation in a college population. *J Couns Psychol.* 1991;38(1):51-56.
24. Cukrowicz KC, Otamendi A, Pinto JV, Bernert RA, Krakow B, Joiner TE. The impact of insomnia and sleep disturbances on depression and suicidality. *Dreaming.* 2006;16(1):1-10.
25. Bonanno RA, Hymel S. Beyond hurt feelings: Investigating why some victims of bullying are at greater risk for suicidal ideation. *Merrill Palmer Q (Wayne State Univ Press).* 2010;56(3):420-440.
26. Westefeld JS, Furr SR. Suicide and depression among college students. *Prof Psychol Res Pr.* 1987;18(2):119-123.
27. Deane FP, Todd DM. Attitudes and intentions to seek professional psychological help for personal problems or suicidal thinking. *J College Stud Psychother.* 1996;10(4):45-59.
28. Ciarrochi J, Scott G, Deane FP, Heaven PCL. Relations between social and emotional competence and mental health: a construct validation study. *Pers Individ Dif.* 2003;35(8):1947-1963.
29. Twenge JM. Time period and birth cohort differences in depressive symptoms in the U.s., 1982-2013. *Soc Indic Res.* 2015;121(2):437-454.
30. Ciarrochi J, Deane FP, Anderson S. Emotional

- intelligence moderates the relationship between stress and mental health. *Pers Individ Dif*. 2002;32(2):197–209.
31. Lamis DA, Ballard ED, May AM, Dvorak RD. Depressive symptoms and suicidal ideation in college students: The mediating and moderating roles of hopelessness, alcohol problems, and social support. *J Clin Psychol*. 2016;72(9):919-932.
 32. Ballard ME, Coates S. The immediate effects of homicidal, suicidal, and nonviolent heavy metal and rap songs on the moods of college students. *Youth Soc*. 1995;27(2):148-168.
 33. Hirsch JK, Webb JR, Jeglic EL. Forgiveness as a moderator of the association between anger expression and suicidal behaviour. *Ment Health Relig Cult*. 2012;15(3):279-300.
 34. Lamis DA, Lester D. Risk factors for suicidal ideation among African American and European American college women. *Psychol Women Q*. 2012;36(3):337-349.
 35. Villalobos Álvarez FH, Universidad de Nariño. Validez y Confiabilidad del Inventario de Ideación Suicida Positiva y Negativa – PANSI, en estudiantes colombianos. *Univ Psychol*. 2010;9(2):509-520.
 36. Adam KS, Lohrenz JG, Harper D, Streiner D. Early parental loss and suicidal ideation in university students. *Can J Psychiat*. 1982;27(4):275-281.
 37. Abdollahi A, Abu Talib M, Yaacob SN, Ismail Z. The role of hardiness in decreasing stress and Suicidal Ideation in a sample of undergraduate students. *J Humanist Psychol*. 2015;55(2):202-222.
 38. Farabaugh A, Nyer M, Holt D, Baer L, Petrie S, DiPierro M, et al. Screening for suicide risk in the college population. *J Ration Emot Cogn Behav Ther*. 2015;33(1):78-94.
 39. Beck AT, Steer RA. Manual for the Beck scale for suicide ideation. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1991.
 40. Cukrowicz KC, Otamendi A, Pinto JV, Bernert RA, Krakow B, Joiner TE. The impact of insomnia and sleep disturbances on depression and suicidality. *Dreaming*. 2006;16(1):1-10.
 41. Osman A, Gifford J, Jones T, Lickiss L, Osman J, Wenzel R. Psychometric evaluation of the Reasons for Living Inventory. *Psychol Assess*. 1993;5(2):154-158.
 42. Wilson CJ, Rickwood D, Deane FP. Depressive symptoms and help-seeking intentions in young people. *Clin Psychol (Aust Psychol Soc)*. 2007;11(3):98-107.
 43. Hirsch JK, Wolford K, Lalonde SM, Brunk L, Parker-Morris A. Optimistic explanatory style as a moderator of the association between negative life events and suicide ideation. *Crisis*. 2009;30(1):48-53.
 44. Wang M-C, Richard Lightsey O, Pietruszka T, Uruk AC, Wells AG. Purpose in life and reasons for living as mediators of the relationship between stress, coping, and suicidal behavior. *J Posit Psychol*. 2007;2(3):195-204.
 45. Hirsch JK, Webb JR, Jeglic EL. Forgiveness as a moderator of the association between anger expression and suicidal behaviour. *Ment Health Relig Cult*. 2012;15(3):279-300.
 46. Vaccaro A, Mena JA. It's not burnout, it's more: Queer college activists of color and mental health. *J Gay Lesbian Ment Health*. 2011;15(4):339-367.
 47. Gonzalez VM, Skewes MC. Solitary heavy drinking, social relationships, and negative mood regulation in college drinkers. *Addict Res Theory*. 2013;21(4):285-294.
 48. Cantor PC. Personality characteristics found among youthful female suicide attempters. *J Abnorm Psychol*. 1976;85(3):324-329.
 49. Lamis DA, Lester D. Risk factors for suicidal ideation among African American and European American college women. *Psychol Women Q*. 2012;36(3):337-349.
 50. Jasso-Medrano JL, López-Rosales F. Measuring the relationship between social media use and addictive behavior and depression and suicide ideation among university students. *Comput Human Behav*. 2018;87:183-191.
 51. Villalobos Álvarez FH. Validez y fiabilidad del inventario de ideación suicida positiva y negativa – PANSI, en estudiantes colombianos. *Univ Psychol*. 2010;9(2):509–20.
 52. Lamis DA, Lester D. Gender differences in risk and protective factors for suicidal ideation among college students. *J College Stud Psychother*. 2013;27(1):62-77.
 53. Tasnim R, Islam MS, Sujon MSH, Sikder MT, Potenza MN. Suicidal ideation among Bangladeshi university students early during the COVID-19 pandemic: Prevalence estimates and correlates. *Child Youth Serv Rev*. 2020;119(105703):105703.
 54. Izadinia N, Amiri M, Jahromi RG, Hamidi S. A study of relationship between suicidal ideas, depression, anxiety, resiliency, daily stresses and mental health among Tehran university students. *Procedia Soc Behav Sci*. 2010;5:1615-1619.
 55. Moreno MA, Jelenchick LA, Breland DJ. Exploring depression and problematic internet use among college females: A multisite study. *Comput Human Behav*. 2015;49:601-607.

Neuromorphological evidence for Witkin's field-independent cognitive style

Evidencia neuromorfológica del estilo cognitivo independiente del campo de Witkin

Edward Javier Acero-Mondragon^{1a}, Eduardo A Tuta-Quintero^{2a}

SUMMARY

The visual psychometric Embedded Figures Test classifies people into field-independent and field-dependent cognitive styles. The objectives of this study were to investigate neuromorphological evidence for Witkin's field-independent cognitive style with experimental descriptive studies in subjects with different field-independent cognitive styles and to determine the associated or related underlying neuromorphology. The results demonstrate the existence of neuromorphological bases in the left inferior parietal lobe cortex, which exhibits a pattern of neural connections that are bilaterally related to cortical areas of the inferior frontal gyrus and the anterior and midcingulate cortex. It is proposed that the visual flow presented is not unique due to

the limitations of neuroimaging studies and the high variability of the anatomical and histological patterns of the left inferior parietal lobe cortex.

Keywords: Cognitive style, field independent, inferior parietal lobe.

RESUMEN

La prueba psicométrica visual de figuras incrustadas clasifica a las personas en estilos cognitivos independientes del campo y dependientes del campo. Los objetivos de este estudio fueron investigar la evidencia neuromorfológica del estilo cognitivo independiente del campo de Witkin con estudios descriptivos experimentales en sujetos con diferentes estilos cognitivos independientes del campo y determinar la neuromorfología subyacente asociada o relacionada. Los resultados demuestran la existencia de bases neuromorfológicas en la corteza del lóbulo parietal inferior izquierdo, que exhibe un patrón de conexiones neuronales que se relacionan bilateralmente con áreas corticales del giro frontal inferior y la corteza cingulada anterior y media. Se plantea que el flujo visual presentado no es único debido a las limitaciones de los estudios de neuroimagen y la alta variabilidad de los patrones anatómicos e histológicos de la corteza del lóbulo parietal inferior izquierdo.

Palabras clave: Estilo cognitivo, campo independiente, lóbulo parietal inferior.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.21>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1987-8716>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>²

^aDepartment of Morphophysiology, School of Medicine, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Corresponding author: Edward Javier Acero-Mondragon. E-mail: edward.acero@unisabana.edu.co

Address: School of Medicine. Universidad de La Sabana - PROSEIM Group

Recibido: 25 de septiembre 2022

Aceptado: 3 de enero 2023

INTRODUCTION

In the first half of the twentieth century, psychologists involved in the basic physical sciences created their own theories for the “visual field”. These psychologists included Max Wertheimer, who emphasized the perception of movement fields; Kurt Koffka, who emphasized vector fields; and Wolfgang Kohler, who emphasized electric fields. These theories converged in modern German psychology called Gestalt (1). During the development of paradigmatic graphic visual stimuli, Gestalt psychology motivated significant advances in the study of individual differences in perception. One of the most important advances is the Gottschaldt Embedded Figures Test or EFT, where a simple figure is immersed in a more complex one, masking it (1,2). At that time, another psychologist, Louis Leon Thurstone, developed an EFT with topics including mathematical comprehension, language comprehension, and vocabulary to determine the degree of dependence or independence of graphic visual stimuli in problem-solving (1,2). However, as explained by de-Wit and Wagemans, it was Herman Witkin who took advantage of and applied the EFT to examine the cognitive style in people, finding individual differences when people were challenged with the visual task of solving the test (1). According to Witkin, these differences are relatively stable, integrative, and differentiating manifestations in the perception and processing of visual information (3).

According to Witkin, the extent to which a person perceives part of a discrete field within an entire field is defined as being a cognitive style independent of the field or field-independent (FI) and is more analytical, with the ability to see components within a discrete field. This style contrasts with people who have a field-dependent (FD) cognitive style, that is, the ability to see the field as a whole or a more global perception (4).

Witkin initially studied his model in education, searching for the student-teacher academic performance relationship (1-4). He originally concluded that appropriately and according to the dependence or independence of the field, when each individual gravitated towards their topics and careers, their cognitive style contributed to

their achievements. As Kozhevnikov et al. (5) noted along with Boccia et al. (6), Witkin’s initial studies in education became the first works to reveal individual cognitive differences, with such supporting evidence that Witkin’s field dependence-independence (FDI) cognitive styles were standardized for psychometric educational research (7). For example, an early study on task resolution with 103 students from 5 to 11 years old reported that students with an FI cognitive style tended to answer more questions, which increases with age (8). A recent study on the role of FD and FI cognitive styles in the resolution of mathematical problems conducted by Fardin and Radmehr (9) showed that those with an FI cognitive style scored highest on the EFT and remembered the objective of the mathematical problem, analyzed it, and applied mathematical operations to understanding it. Additionally, Guisande et al. (10) contributed knowledge about the role of FDI cognitive styles on mathematical performance and revealed that in the detection of critical signs, such as symbols or letters, children with an FI style are more effective than children with an FD style. Individuals with an FI style tends to focus on partial aspects of the information to be processed, while those with an FD style focus their attention on more global aspects. Finally, and in this same context, elementary school children with an FI style, after mentally reading an algebraic problem, express the question in their language and can draw conclusions based on observations of the facts. They can identify relevant data by planning and writing an equation that they solve and replace it with the relevant data. Children with an FD style, however, make a known aspect of the problem abstract, symbolizing what is known using symbols that are still linked to the context making an equation, which they then solve by creating a list of known and unknown data with a strategy of trial and error (11).

On the other hand, and at the other extreme, it is simultaneously accepted in psychological terms that categorical and dimensional information processing occurs in the brain, supported by neurocortical microstructural asymmetries. This idea is consistent with the histological results of cerebral cortical minicolumns, which are densely packed in the right hemisphere to facilitate categorical processing and less densely packed in the left hemisphere to manage dimensional

information (12). In detail, these neurocortical microstructural asymmetries are initially justified during early postnatal nervous system development by the methylation of individual neuronal DNA. They can generate changes in their own transcriptional activity and in that of other neurons and cortical glia with which they relate, thus shaping their functions, and in turn, are determinants of the dominant methylations in neural circuits that involve large-scale neural epigenomic reconfigurations as individuals age (13).

Therefore, and in this context, it is plausible that neurocortical microstructures observed in the histology of the inferior parietal lobe (IPL) cortex, a recognized center of visual attentional processing of visuospatial tasks (14) with disambiguation activity on Gestalt images (15), may indicate a neurostructural individuality arising from solving visuospatial problems that justify the FI cognitive style described Herman Witkin's classification. The objective of this study was to review neuromorphological evidence from the IPL that emerges from Witkin's FI cognitive style.

MATERIALS AND METHODS

A bibliographic search was carried out in the Web of Science, Scopus, PubMed, and Google Scholar databases using the keywords "cognitive style", "group embedded figures test", "field independence", "field independent", "inferior parietal lobe", "functional magnetic resonance imaging", and "electroencephalography", with the Boolean operators AND, OR, and NOT and dates between 2000 and 2020. The inclusion criteria were articles with a descriptive experimental study that examined the EFT performance in healthy people and, at the other extreme, that examined functional neuromorphology of the IPL. The only exclusion criteria were articles that did not meet the inclusion criteria.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 21 articles were included. When screened with the inclusion and exclusion

criteria, nine articles were selected, of which three were descriptive experimental studies of the relationship or direct association of the keywords "field independence", "field independent", or "group embedded figures test" with "functional magnetic resonance imaging".

On the other hand, Hao et al. (16), with a group of 286 healthy students (140 women and 146 men with an average age of 20.01 years, SD = 1.33), analyzed the brain imaging association at rest by nuclear magnetic resonance and amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) in relation to the EFT results (Table 1). The results demonstrated greater cortical cerebral activation in the left IPL and medial prefrontal cortex in FI cognitive style students. Their results led them to claim that the left IPL cortex is recruited in the visuospatial activities of the EFT. However, the results also involve the assumption that because the left IPL cortex is the center of processing of these visuospatial tasks, then the EFT allows the establishment of the tendency to carry out tasks that are more specific to that brain area. Interestingly, focusing on the left IPL, the assumption fits within the neuroanatomical knowledge of visuospatial tasks of the left IPL cortex that Wang et al. (17) functionally focused on in 10 healthy subjects (5 men and 5 women, without reported ages). They demonstrated the existence of a cytoarchitectural morphological diversity for the left IPL cortex beyond the two areas proposed by Brodmann in 1909, BA 39 and BA 40. This finding is justified by the visual attentional coactivity that feeds higher cognitive activities, such as sensory and executive integration of visual memory for recognition and spatial orientation of numerical and arithmetic judgment in reading.

In neurological research scenarios, the works of Klemm et al. (18) provided the first experimental support for the outline of neuroanatomical activity involved in solving the EFT (Table 2). By performing electroencephalograms (EEGs) on seven healthy male students and 10 women of unknown age, they showed that gamma or high-frequency oscillations can be found between electrodes arranged ipsilaterally and contralaterally. These results suggested that a coordinated multicortical neuronal functional state at high frequency can be related to the visual cognitive processing that

NEUROMORPHOLOGICAL EVIDENCE

Table 1. Descriptive experimental studies of the relationship or direct association of the keywords “field independence”, “field independent”, or “group embedded figures test” with “functional magnetic resonance imaging” joined by the Boolean operators AND or OR

Authors	Year	Number of people and age	Results
Hao et al. (2013)	2013	286 right-handed people 140 women and 146 men; average age = 20.01 years, SD = 1.33, between 18 and 26 years	<p>Individuals with an FI cognitive style had a greater capacity for local processing and cognitive inhibition.</p> <p>The left IPL could be associated with a greater capacity for specific visual identification</p>
Rajagopalan et al. (2015)	2015	23 right-handed people 12 women and 11 men, between 18 and 31 years	<p>Individuals with an FI cognitive style performed better when observing and detecting a simple figure hidden within a complex figure.</p> <p>The left IPL showed greater activation in individuals with an FI cognitive style who were challenged with searching for and detecting a simple figure hidden within a more complex one.</p>
Walter and Dassonville (2011)	2011	60 right-handed people, 12 women, all aged between 18 and 28 years.	<p>Individuals with an FI cognitive style were more efficient in detecting a simple figure hidden within a more complex one.</p> <p>The inferior left parietal lobe exhibited greater activation in individuals who searched for and located a simple figure hidden in another complex figure.</p>

involves unmasking an image that is immersed in another, more complex image during the EFT.

In fact, Wang et al. (17) studied 10 healthy people *in vivo*, 5 men and 5 women at rest in an age range of 19-25 years, by combining signal processing techniques with a novel spectral algorithm for resonance diffusion. They established the tractography of commissural fibers that emerged from the white matter of the left IPL of six different cytoarchitectonic organizations. Thus, they proposed a parcelled morphofunctional map for the left IPL cortex, including the area called the angular gyrus or Brodmann’s area 39, which functionally connects bilaterally with the postcentral gyrus, inferior frontal gyrus, precentral gyrus, midcingulate cortex, inferior frontal gyrus, midcingulate cortex, and anterior cingulate cortex. These connections were reported in a resting state and are like those described by Hao et al. (16) *in vivo* for

FI cognitive style individuals established by the EFT. This finding demonstrates that in addition to recruiting the left IPL cortex, the inferior frontal gyrus, medial prefrontal cortex at the anterior cortex of the cingulate, and the same cortex of the midcingulate are recruited. This finding also coincides with the functional studies of Walter and Dassonville (19), who demonstrated with 60 healthy people profiled with the EFT (12 women from 18 to 28 years of age) through nuclear magnetic resonance contrast enhancement that greater blood flow was observed in individuals with an FI cognitive style. The areas of greatest flow were the left PIL cortex, specifically along the inferior parietal sulcus, the cortices of the mid- and anterior cingulate, and the inferior frontal gyrus cortex.

Surprisingly, when tracing the direct cytoarchitecture of the IPL cortex, a descriptive histological work prepared by Caspers et al. (20)

Table 2. Articles with descriptive experimental studies of the relationship or association of the keywords “field independence”, “field independent”, “group embedded figures test”, or “functional magnetic resonance imaging” joined with the Boolean operators AND or OR.

Authors	Year	Number of people and age	Results
Burks et al. (2017)	2017	10 brain images of healthy people, age unknown 54 people, 28 women, with an average age of 24.7, SD 2.07	The left IPL plays a role in left spatial neglect. The FI cognitive style can be fundamental in forming the environmental map, probably due to the greater capacity of people to restructure environmental signals in a global and flexible representation in the long term.
Boccia et al. (2017)	2017	One sample with 242 people (150 women), with an average age of 23.28 years, SD = 1.87, in the age range of 20-30 years.	Individuals with an FI cognitive style was associated with higher intelligence when evaluated with Raven’s standard progressive matrix test.
Cuneo et al. (2018)	2018	One sample with 336 people (271 women), with an average age of 21.78 years, SD = 4.07, in the age range of 16-51 years.	
Klemm et al. (2000)	2000	17 people, 7 men, and 10 women, age not reported	Coherence at high EEG frequencies by the binding task of finding a simple figure embedded in the middle of a more complex one and turning off additional independent signal sources to increase the correlation of coherence with the common activity.
Caspers et al. (2006)	2006	10 post-mortem brains (5 men, 5 women between 37 and 86 years old, without a history of neurological or psychiatric disease)	The left IPL had a cytoarchitecture with considerable variability among different individuals, as well as between the left and right hemispheres of the same subject.
Wang et al. (2012)	2012	19 healthy individuals (5 men and 5 women, average age = 22.7 with an age range of 19-25 years)	The left IPL was more architecturally parcelled, with 6 different cytoarchitectural areas with respect to the right IPL, which had 4 areas.

with 10 brains of human corpses (five male, five females, ranging in age from 37 to 86 years, without a history of neurological or psychiatric disease) manifested high interindividual variation. Seven histologically different mosaics were observed, with five on the supramarginal gyrus near AB 40 and two on the marginal gyrus near AB 39. Interestingly, one mosaic was observed histologically where the cytoarchitectures connected with the inferior frontal gyrus and anterior and midcingulate, areas that in turn document links directed at the task of somatosensory spatial discrimination of two points (21).

However, more surprisingly, the low value of the left IPL on functional magnetic resonance images shows that it is activated when individuals classified as FI are challenged to detect complex images embedded and hidden in a real setting (22). Additionally, this activation occurs in the same place where the left IPL literature shows the presence of neurons linked to adaptation and associative learning during human and nonhuman primate development (23).

Fuelling this discussion, a meta-analysis of nuclear magnetic resonance images of left IPL activity during visual perspective tasks for stating

visual identity, according to Arora et al. (24), states that if two people look at different scenes, it is likely that their visual representations differ because they process different scenes with the same common cerebral resource of particular connectivity. This finding reflects a related global network that is functional but also individual, and not because individuals have different visual perspectives of the same scene.

With the neuromorphological background proposed, evidence is introduced that the left IPL underlies visuospatial information processing in the EFT and defines an FI cognitive style, which indicates that as a “trace”, individuality is connected with other particular regions. These particularities of visual information streams are presented as a pattern of connections for the reported cognitive style. However, they are not unique and are open to objection due to limited neuroimaging correlation studies, together with a lack of profiling of more healthy subjects by laterality, sex, and broader age groups. Above all, they are not unique due to the variability of the left-right tractographic patterns that start from the IPL (25), together with the histological variability of the same left IPL described by Caspers et al. (20).

CONCLUSION

When solving the EFT visuospatial task and as a neuropsychological result of verification of an FI cognitive style, a neuromorphological relationship can be established based on functional imaging techniques. The left IPL cortex has a greater amount of grey matter, and the commissural neurons of this area generate white matter tracts bilaterally that connect with high probability to the inferior frontal gyrus cortex and the anterior and midcingulate cortices.

Acknowledgments

We thank the PROSEIM research group.

Funding

This research did not receive any type of funding.

Disclosure of interest

The author does not have conflicts of interest of any kind.

REFERENCES

1. Wagemans J, Elder JH, Kubovy M, Palmer SE, Peterson MA, Singh M, et al. A century of Gestalt psychology in visual perception: I. Perceptual grouping and figure-ground organization. *Psychol Bull.* 2012;138(6):1172-1217.
2. Jäkel F, Singh M, Wichmann FA, Herzog MH. An overview of quantitative approaches in Gestalt perception. *Vision Res.* 2016;126:3-8.
3. Barrios AH. La dimensión de independencia y dependencia de campo en educación: Una revisión bibliométrica (2003-2013). *Rev Col Edu.* 2014;(66):151-172.
4. Colman AM. Aspects of intelligence. In: Roth I, editor. *The Open University's introduction to psychology.* Lawrence Erlbaum Associates & Milton Keynes. 1990.p.322-372.
5. Kozhevnikov M, Evans C, Kosslyn SM. Cognitive Style as Environmentally Sensitive Individual Differences in Cognition: A Modern Synthesis and Applications in Education, Business, and Management.
6. Boccia M, Vecchione F, Piccardi L, Guariglia C. Effect of Cognitive Style on Learning and Retrieval of Navigational Environments. *Front Pharmacol.* 2017;8:496
7. Cuneo F, Antonietti JP, Mohr C. Unkept promises of cognitive styles: A new look at old measurements. *PLoS One.* 2018;13(8):e0203115.
8. Eccles EM. Field dependence and a neopiagetian model of information-processing capacity. [Thesis of Master of Arts, University of British Columbia]. 1968.
9. Fardin D, Radmehr F. A Study on K5 students' mathematical problem solving based on Revised Bloom Taxonomy and psychological factors contribute to it. *Eur J Child Develop Edu and Psych.* 2013;1(3):97-123.
10. Guisande MA, Páramo MF, Tinajero C, Almeida LS. Field dependence-independence (FDI) cognitive style: An analysis of attentional functioning. *Psicothema.* 2007;19(4):572-577.
11. Sukmawati A, Sutawidjaja A, Siswono T. Algebraic thinking of elementary students in solving mathematical word problems: Case of male field dependent and independent student. In *Proceedings of the*

- International Conference on Teacher Training and Education. 2018:123-128.
12. Chance SA. The cortical microstructural basis of lateralized cognition: A review. *Front Psychol.* 2014;5:820.
 13. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, Urich M, Puddifoot CA, Johnson ND, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science.* 2013;341(6146):1237905.
 14. Andersen RA. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology.* 2011.
 15. Ishizu T. Disambiguation of ambiguous figures in the brain. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:501.
 16. Hao X, Wang K, Li W, Yang W, Wei D, Qiu J, et al. Individual differences in brain structure and resting brain function underlie cognitive styles: Evidence from the Embedded Figures Test. *PLoS One.* 2013;8(12):e78089.
 17. Wang J, Fan L, Zhang Y, Liu Y, Jiang D, Zhang Y, et al. Tractography-based parcellation of the human left inferior parietal lobule. *Neuroimage.* 2012;63(2):641-652.
 18. Klemm WR, Li TH, Hernandez JL. Coherent EEG indicators of cognitive binding during ambiguous figure tasks. *Consciousness and Cognition.* 2000;9(1):66-85.
 19. Walter E, Dassonville P. Activation in a frontoparietal cortical network underlies individual differences in the performance of an embedded figures task. *PLoS One.* 2011;6(7):e20742.
 20. Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage.* 2006;33(2):430-448.
 21. Akatsuka K, Noguchi Y, Harada T, Sadato N, Kakigi R. Neural codes for somatosensory two-point discrimination in inferior parietal lobule: an fMRI study. *Neuroimage.* 2008;40(2):852-858.
 22. Rajagopalan J, Modi S, Kumar P, Khushu S, Mandal MK. Differential neural activation for camouflage detection task in Field-Independent and Field-Dependent individuals: Evidence from fMRI. *JBiosci.* 2015c;40(5):909-919.
 23. Fabbri-Destro M, Rizzolatti G. Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology.* 2008;23:171-179.
 24. Arora A, Weiss B, Schurz M, Aichhorn M, Wieshofer RC, Perner J. Left inferior-parietal lobe activity in perspective tasks: identity statements. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:360.
 25. Burks JD, Boettcher LB, Conner AK, Glenn CA, Bonney PA, Baker CM, et al. White matter connections of the inferior parietal lobule: A study of surgical anatomy. *Brain Behav.* 2017(4):e00640.

Uso de Estrategias de Soporte Respiratorio No Invasivas en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2. Una revisión de alcance

Use of Non-Invasive Respiratory Support Strategies in pediatric patients with SARS-CoV-2. A Scoping Review

Daniela Rodríguez Quintero¹, Adriana Monsalve García², Stephanie Giraldo Melenje³

RESUMEN

Introducción: El uso de estrategias de soporte respiratorio no invasivo (NIRS) ha demostrado disminuir el consumo de recursos asociados al requerimiento de unidad de cuidados intensivos y estancia hospitalaria en los pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda, sin embargo, se considera importante identificar su frecuencia de uso en el paciente pediátrico con SARS-CoV-2 y su relación con la estancia hospitalaria. **Objetivo:** Identificar la frecuencia de uso de las estrategias de soporte respiratorio no invasivas (NIRS) en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2. **Material y métodos:** Revisión de alcance en torno a cuál es la frecuencia de uso de las NIRS en SARS-CoV-2 pediátrico entre enero del 2020 a septiembre del 2021. La búsqueda se ejecutó en las bases de datos Cochrane Library,

PubMed, Scopus y los buscadores bibliográficos Science Direct y Oxford. **Resultados:** Se encontró que en los entornos hospitalarios se usa con mayor frecuencia la oxigenoterapia convencional, seguido del alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva. **Conclusión:** La NIRS de mayor implementación en el paciente pediátrico con SARS-CoV-2 fue la oxigenoterapia convencional y como hallazgo de interés se evidenció su asociación con estancias hospitalarias más altas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, pediatría, terapia respiratoria, oxigenoterapia.

SUMMARY

Introduction: The use of non-invasive respiratory support strategies (NIRS) has been shown to reduce the consumption of resources associated with the requirement of intensive care unit and hospital stay

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.22>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-5657>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1204-0224>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1047-7884>³

¹Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia.
E-mail: danielarq0125@gmail.com

²Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Salud Integral, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia.
E-mail: adriana.monsalve00@usc.edu.co

³Terapeuta Respiratorio, Universidad Santiago de Cali, Cali, Valle Colombia. E-mail: stephanie.giraldo00@usc.edu.co

Autor de correspondencia: Daniela Rodríguez Quintero, E-mail: daniela.rodriguez01@usc.edu.co, Dirección: Calle 5 # 62-00.

Recibido: 30 de noviembre 2022

Aceptado: 4 de enero 2023

*in pediatric patients with acute respiratory failure, however, it is considered important to identify their frequency of use in pediatric patients with SARS-CoV-2 and its relationship with the hospital stay. **Objective:** To identify the frequency of use of non-invasive respiratory support strategies (NIRS) in pediatric patients with SARS-CoV-2. **Material and methods:** Scoping review of the frequency of use of NIRS in pediatric SARS-CoV-2 between January 2020 and September 2021. The search was executed in the Cochrane Library, PubMed, Scopus databases, and the bibliographic search engines Science Direct and Oxford. **Results:** It was found that conventional, follow-up, or high-flow oxygen therapy and non-invasive mechanical ventilation are used more frequently in hospital settings. **Conclusion:** The NIRS of greater implementation in the pediatric patient with SARS-CoV-2 was conventional oxygen therapy and as a finding of interest its association with higher hospital stays was evidenced.*

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pediatrics, respiratory therapy, oxygen therapy.

INTRODUCCIÓN

En enero del 2020 se describió en Wuhan China, un nuevo virus conocido como Coronavirus de tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Este virus llevó a la declaración de la emergencia sanitaria mundial por parte de la Organización Mundial de la Salud (1) y en respuesta a esto, se unieron esfuerzos para desarrollar estrategias que permitieran el diagnóstico, tratamiento, control y seguimiento de la enfermedad (2).

El número de contagios por SARS-CoV-2 en pediatría difiere de lo reportado en adultos, dado que la población infantil presenta menos factores de riesgo, sin embargo, reporta una tasa de infección del 1 % al 5 % de todos los casos de contagios en el mundo, respecto a la tasa de mortalidad no se dispone de datos oficiales desglosados por edades, aunque en Estados Unidos se calcula una letalidad interestatal entre el 0 % y el 0,08 % (3-5). Como resultado, surgen diferentes alternativas de tratamiento para disminuir el riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas graves en esta población, las cuales se conocen como estrategias de soporte respiratorio no invasivo (NIRS).

Es entonces, como la oxigenoterapia convencional, la cánula nasal de alto flujo (HFNO) y la ventilación mecánica no invasiva (VNI) se implementan con el objetivo de disminuir la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica causada por el SARS-CoV-2 en los pacientes pediátricos con esta afección.

El uso de las NIRS ha demostrado la posibilidad de evitar la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica invasiva en los pacientes pediátricos con insuficiencia respiratoria aguda, además de disminuir el consumo de recursos asociados al requerimiento de unidad de cuidados intensivos y estancia hospitalaria (6-8).

Ahora bien, con la emergencia sanitaria mundial aumentó la utilización de la Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), y como resultado de esto, se evidenció en China y los países europeos el déficit de equipamiento necesario para asumir esta necesidad (9), por lo que el uso de las NIRS se aumenta en apoyo a la oxigenación de los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por SARS-CoV-2 en adultos (10-11), sin embargo, se considera importante identificar la frecuencia de uso de las NIRS en el paciente pediátrico contagiado con esta enfermedad evaluando como desenlace clínico de interés su relación con la estancia hospitalaria.

De manera que, el objetivo de esta revisión de alcance es revisar la frecuencia de uso de las estrategias de soporte respiratorio no invasivas (NIRS) en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2, a partir de la evidencia científica contribuyendo con la construcción de guías de práctica clínica que estandaricen su uso en esta población (12).

Pregunta de la revisión de alcance: ¿Cuál es la frecuencia de uso de las estrategias de soporte respiratorio no invasivas (NIRS) en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2?

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de alcance siguiendo los indicadores de calidad internacional establecidos para revisiones de alcance del Instituto de Johanna Briggs (13-15) y los criterios descritos

por PRISMA (16), para lo cual se partió de la nemotecnia PCC:

Población: Estudios que incluyeran pacientes pediátricos menores de 18 años.

Concepto: Estudios que reportarán la frecuencia de uso de estrategias de soporte respiratorio no invasivo (oxigenoterapia convencional, cánula nasal de alto flujo y/o ventilación mecánica no invasiva).

Contexto: Estudios que reportarán infección positiva para SARS-CoV-2 o COVID-19 en los pacientes pediátricos.

Para la búsqueda se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados o no aleatorizados, estudios cuasi experimentales y observacionales publicados en el periodo de enero de 2020 a septiembre de 2021, en idiomas español, inglés y portugués. Se excluyeron estudios de revisión de literatura científica y sistemática, opiniones, comentarios, editoriales, cartas o resúmenes de conferencias y artículos en los cuales no se evidenciara la frecuencia de las NIRS en pediatría o no se especificara la utilización de cada una de las estrategias.

La búsqueda se ejecutó en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane Library, y en los buscadores bibliográficos Science Direct y Oxford, los términos MeSH considerados fueron, “Non-invasive respiratory support strategies”, “pediatrics”, “SARS-CoV-2” “COVID-19”, combinando los operadores booleanos “And” y “Or”, usando el siguiente código de búsqueda: (non-invasive respiratory support strategies) OR (estrategias de soporte respiratorio no invasivo) AND (pediatrics) AND (SARS-CoV-2) OR (COVID-19).

Selección de los estudios

La elección de los artículos para su respectivo análisis se estableció basados en el diagrama PRISMA (16), donde se identificaron los artículos por base de datos y/o buscador bibliográfico, luego se eliminaron los registros duplicados, posterior a ello se seleccionaron los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión, y finalmente se incluyeron 11 artículos, todos ellos estudios de tipo observacional.

Evaluación de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios observacionales fue determinada aplicando la escala MINORS, instrumento válido diseñado para evaluar la calidad de los estudios no aleatorizados, ya sean comparativos o no comparativos, en los cuales los elementos se puntúan con 0 (no informado), 1 (informado pero inadecuado) o 2 (informado y adecuado). La puntuación ideal global es 16 para estudios no comparativos y 24 para estudios comparativos. Para esta revisión aplica la evaluación de estudios no comparativos dado que las estrategias de soporte respiratorio no invasivas no se comparaban entre sí.

RESULTADOS

De acuerdo con los hallazgos metodológicos se presenta en la (Figura 1) el diagrama de flujo de búsqueda PRISMA (16), donde se identificaron inicialmente a través de la búsqueda avanzada 27.951 artículos de las bases de datos y buscadores bibliográficos elegidos, eliminando 24 artículos por registro duplicado, 27.841 por título, 71 por contenido y 4 artículos por no cumplir con los criterios de inclusión. Posteriormente, el número total de artículos seleccionados para la revisión fueron 11 estudios (Cuadro 1).

Hallazgos relevantes de los estudios incluidos

En Estados Unidos la población con mayor tendencia a realizar complicaciones asociadas al SARS-CoV-2 fueron adolescentes y su manifestación clínica relevante fue el SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo), esto a su vez se relacionó con aumento de la estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (17-20). Por otra parte, en el estudio de Graff y col. (21) se evidenció que los pacientes entre los 0 a 3 meses tenían más probabilidades de ser hospitalizados y los factores de riesgo como, apnea obstructiva del sueño, y requerimiento de oxígeno, se asociaron con la necesidad de soporte respiratorio y cuidados intensivos (21).

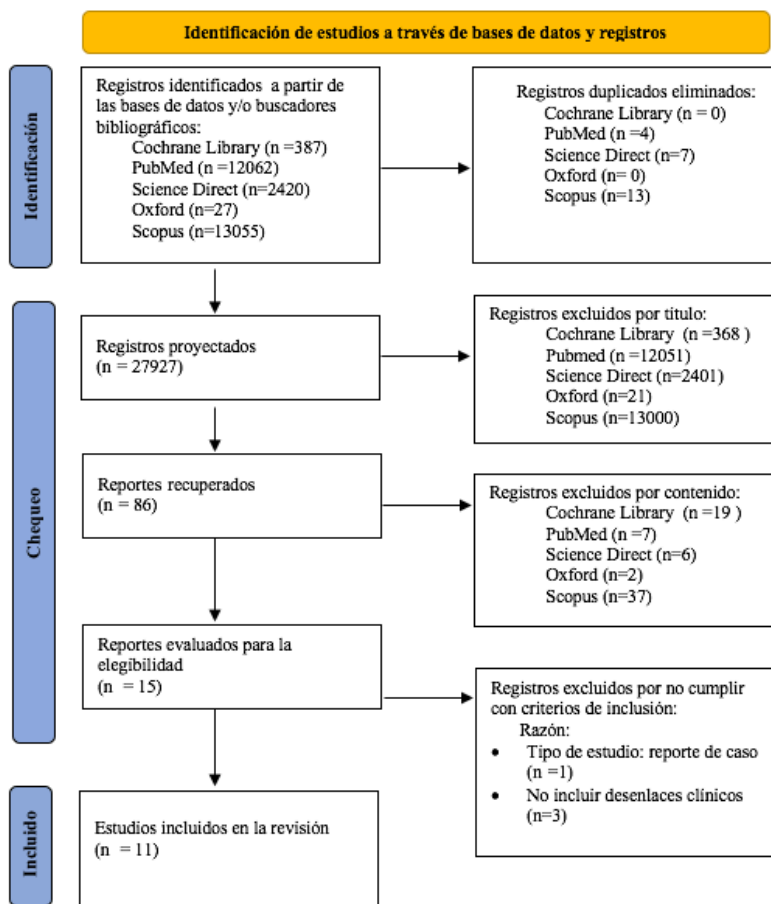


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda PRISMA.

Asimismo, en el Reino Unido reportaron una asociación significativa entre los pacientes pediátricos con comorbilidades y el diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente Asociado al SARS-CoV-2 (PIMS-TS) (22). En el mismo estudio, se evidenció que de los 78 pacientes incluidos en la investigación, el 46 % requirió ventilación mecánica invasiva, el 17 % cánula nasal de alto flujo, el 15 % oxigenoterapia convencional y el 6 % ventilación mecánica no invasiva. Por otra parte en España, se evidenció que los pacientes con mayor sintomatología respiratoria no realizaban Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C) y en comparación con los que si realizaban esta respuesta inflamatoria, se observó una mayor frecuencia de uso de la cánula nasal de alto flujo (41,4 % vs 31,1 %) y

de la ventilación mecánica no invasiva (24,1 % vs 4,4 %) que en aquellos que no desarrollaban MIS-C pero manifestaban mayor sintomatología respiratoria (23).

Desde otra perspectiva, en China se evidenció menor gravedad en la manifestación clínica de los síntomas en los pacientes pediátricos comparado con los adultos, lo que demostró mayor probabilidad a pasar desapercibidos en el diagnóstico clínico y un menor requerimiento en el uso de las NIRS (24), por su parte en Italia se destacó un amplio espectro de presentaciones clínicas en el curso temporal de la progresión de la enfermedad en los niños diagnosticados con SARS-CoV-2, además de revelar casos mortales principalmente en pacientes con comorbilidades (25).

USO DE ESTRATEGIAS DE SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVAS

Cuadro 1

Resumen de los estudios sobre el uso de NIRS en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2.

Estudio	Método de estudio (n)	Método de estudio (n)Resultado
Derespina y col. 2020 (17)	Observacional retrospectivo (n=70)	Veinte pacientes requirieron VMI en el grupo de SDRA por SARS-CoV-2 versus en el grupo sin SDRA, 4 de los cuales fueron intubados antes del ingreso en la UCIP. El soporte respiratorio usado antes de la intubación incluyó oxígeno por cánula nasal convencional en cuatro de ellos, seguido de oxígeno por cánula nasal de alto flujo en cuatro pacientes y siete pacientes utilizaron presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias.
Chao y col. 2020 (18)	Observacional retrospectivo (n=67)	Identificaron a 67 niños que dieron positivo por COVID-19; 21 fueron atendidos de forma ambulatoria, 33 ingresaron en la unidad de medicina pediátrica general y 13 a la UCIP. Los pacientes en la UCIP tuvieron más probabilidades de requerir cánula nasal de alto flujo, se observó SDRA en diez de ellos, seis de los cuales requirieron ventilación mecánica invasiva.
Otto y col. 2020 (19)	Observacional retrospectivo (n=424)	Setenta y siete pacientes con SARS-CoV-2 positivo fueron hospitalizados, de los cuales 24 requirieron asistencia respiratoria. Doce pacientes requirieron ventilación mecánica y dos pacientes requirieron oxigenación por membrana extracorpórea. Se reportaron dos fallecidos.
Foster y col. 2020 (20)	Observacional retrospectivo (n=97)	Sólo 97 pacientes fueron hospitalizados. La mayoría de los pacientes hospitalizados tenían afecciones médicas subyacentes (62/97), incluida la obesidad. Treinta y un pacientes hospitalizados (31/97) requirieron asistencia respiratoria y nueve pacientes (9/97) recibieron terapia antiviral contra el SARS-CoV-2. Se reportaron dos fallecidos.
Graff y col. 2021 (21)	Observacional retrospectivo (n=454)	Treinta y seis niños requirieron asistencia respiratoria, 26 recibieron oxígeno de bajo flujo a través de una cánula nasal, dos pacientes oxígeno de alto flujo a través de una cánula nasal y cinco pacientes ventilación con presión positiva no invasiva.
Davies y Evans 2020 (22)	Observacional retrospectivo (n=78)	De los 78 pacientes de la cohorte, 45 (58%) cumplieron con los criterios absolutos para el diagnóstico de MIS-C; de los 33 pacientes restantes, uno no cumplió absolutamente ningún estándar MIS-C y 32 no tenían prueba serológica. De un total de 78 niños, 12 no tenían soporte respiratorio, 12 solo tenían oxígeno, 13 tenían cánula nasal de alto flujo, 5 tenían ventilación no invasiva.
García-Salido y col. 2020 (23)	Observacional retrospectivo (n=74)	Los pacientes con MIS-C mostraron una mayor prevalencia de fiebre, diarrea, vómitos, fatiga, shock y disfunción cardíaca. El número de pacientes que requirieron apoyo de oxigenoterapia fue de 56, seguido de cánula nasal de alto flujo con 26 pacientes, y finalmente ventilación mecánica no invasiva con 9 pacientes.
Wang y col. 2020 (24)	Observacional retrospectivo (n=33)	La clasificación de gravedad clínica de los niños fue menos grave que la de los adultos. De los 33 pacientes pediátricos, solo 6 requirieron oxigenoterapia convencional. La duración media de la estancia hospitalaria de los pacientes pediátricos fue más corta que la de los pacientes adultos.
Oualha y col. 2020 (25)	Observacional retrospectivo (n=27)	Se observó afectación respiratoria en 24 pacientes (89%). 9 pacientes recibieron apoyo con ventilación mecánica invasiva, 4 pacientes recibieron catecolaminas, otros 4 pacientes recibieron eritroféresis, 1 paciente recibió terapia de reemplazo renal y 1 paciente recibió oxigenación por membrana extracorpórea. Cinco niños murieron, tres de los cuales no tenían antecedentes médicos.
Jat y col. 2021 (26)	Observacional retrospectivo (n=402)	Hubo 39 (9,7%) casos moderados-graves y 13 (3,2%) muertes. La mayoría de los niños sintomáticos recibieron terapia de apoyo, oxigenoterapia convencional, cánula nasal de alto flujo y ventilación mecánica no invasiva.
Ozcan y col. 2021 (27)	Observacional retrospectivo (n=1219)	Diecisiete pacientes necesitaron soporte de VPP (ventilación con presión positiva) debido a la neumonía por COVID-19. Una alta proporción (65%) de los pacientes ingresados en la UCIP tenían comorbilidades. Se aplicó ventilación no invasiva en 15 pacientes (88%). La tasa de hospitalización entre los niños con COVID-19 fue del 17%, de los cuales el 1,6% ingresaron en la UCIP.

n: número de pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 incluidos en el estudio; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Por último, en India solo fueron hospitalizados los casos moderados a graves, los niños con comorbilidades y aquellos para quienes el aislamiento domiciliario no era factible. Más del 50 % de los niños tuvo nexo de contagio con pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, y el 44 % tenía una comorbilidad subyacente con mayor prevalencia de neoplasia maligna y cardiopatía. La NIRS de mayor implementación fue la oxigenoterapia convencional, seguida de la HFNO y la VNI, la duración media de la estancia hospitalaria fue de 10 días, solo el 3,2 % de los niños falleció y todos ellos presentaban

comorbilidad asociada (26). De igual modo, en Turquía el comportamiento fue similar respecto al tratamiento de soporte respiratorio aplicado, encontrando una estancia hospitalaria media de 7 días (27).

En el Cuadro 2 se evidencia la aplicación del instrumento MINORS como lista de chequeo para la verificación de la calidad metodológica de los estudios observacionales incluidos en esta revisión, y se observa una puntuación promedio de 15,8 sobre 16 puntos valorables, por tanto, de acuerdo con los criterios evaluados la evidencia incluida se considera de buena calidad.

Cuadro 2
Evaluación de la escala MINORS en los estudios observacionales

Estudio	1 Objetivo claramente definido	2 Inclusión de pacientes de forma consecutiva	3 Información recogida de forma retrospectiva	4 Valoraciones ajustadas al objetivo	5 Valoraciones realizadas de manera neutral	6 Fase de seguimiento consecuente con el objetivo	7 Tasa de abandonos durante el seguimiento menor del 5%	8 Estimación prospectiva del tamaño muestral	9 Grupo control adecuado	10 Grupos simultáneos	11 Grupos homógenos de partida	12 Análisis estadístico apropiado	Total
Derespina, y col. 2020(17)													16
Chao JY, y col. 2020(18)													16
Otto WR, y col. 2020(19)													16
Foster CE, y col. 2020(20)													15
Graff K, y col. 2021(21)													16
Davies F, y col. 2020(22)													16
García-Salido A, y col. 2020(23)													16
Wang F, y col. 2020(24)													16
M. Oualha, y col. 2020(25)													15
Jat KR, y col. 2021(26)													16
Ozcan S, y col. 2021(27)													16
Convenciones:	0	1	2										

Respecto a los datos consignados en el Cuadro 3 se observa que la intervención de mayor frecuencia de uso en los pacientes pediátricos con SARS-CoV-2, fue la oxigenoterapia convencional, seguida de la cánula nasal de alto flujo y por último la ventilación mecánica no invasiva. Asimismo, se registró que los estudios que incluían pacientes con alta estancia hospitalaria hacían mayor uso de oxígeno convencional.

DISCUSIÓN

Esta revisión de alcance establece la oxigenoterapia convencional, la cánula nasal de alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva como opciones de tratamiento para disminuir el riesgo de desarrollar manifestaciones graves de la enfermedad asociadas a la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica por el Síndrome

Cuadro 3

VARIABLES DE INTERÉS EN EL USO DE ESTRATEGIAS DE SOPORTE RESPIRATORIO NO INVASIVAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SARS-CoV-2

Estudio	Número de pacientes pediátricos con SARS-CoV-2 incluidos en el estudio	Número de pacientes con requerimiento de soporte respiratorio	Número de pacientes con implementación de cada NIRS			Estancia Hospitalaria
			Oxigenoterapia Convencional	Oxigenoterapia de Alto Flujo	Ventilación Mecánica No Invasiva	
Derespina y col. 2020(17)	70	65 (92 %)	30	21	14	28 días
Chao y col. 2020(18)	67	19 (28 %)	4	7	2	7 días
Otto y col. 2020(19)	424	24 (10 %)	3	5	4	4 días
Foster y col. 2020(20)	97	31 (30 %)	14	6	6	2 días
Graff y col. 2021(21)	454	36 (7,9 %)	26	5	2	6 días
Davies y Evans 2020(22)	78	66 (84 %)	12	13	5	6 días
García-Salido y col. 2020(23)	74	74 (100 %)	56	26	9	5 días
Wang y col. 2020(24)	33	6 (2 %)	6	0	0	21 días
Oualha y col. 2020(25)	27	27 (100 %)	20	3	10	6 días
Jat y col. 2021(26)	402	30 (7,4 %)	11	3	2	10 días
Ozcan y col. 2021(27)	1 219	16 (1,3 %)	5	2	3	7 días
Promedio de pacientes con implementación de cada NIRS:			17	8,3	5,2	

Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2.

Sin embargo, la neumonía grave causada por el SARS-CoV-2 constituye una amenaza a los recursos sanitarios en todo el mundo (28), principalmente en pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, ya

que la administración de oxígeno suplementario es una de las estrategias terapéuticas más utilizadas para el tratamiento primario de la hipoxemia. La AARC (*American Association for Respiratory Care*) y la campaña de supervivencia de sepsis para el tratamiento de los pacientes críticamente

enfermos de COVID-19 recomiendan el uso con precaución de la cánula nasal de alto flujo, incluso sobre la oxigenoterapia convencional en pacientes con hipoxemia temprana (29). Razón por la cual la HFNO representa un beneficio adicional en comparación con la oxigenoterapia convencional, dado que no aumenta ni la dispersión, ni la contaminación microbiológica en el medio ambiente, permitiendo el uso de mascarilla quirúrgica sobre esta, y reduciendo la transmisión de aerosoles al toser o estornudar (30).

En el estudio de Fuenzalida y col. (31), se evidenció la efectividad de la HFNO en pacientes pediátricos con falla respiratoria hipoxémica por SARS-CoV-2, al disminuir la hipoxemia, la tasa de intubación, la transmisión nosocomial cruzada y la falla respiratoria posterior a extubación, sin embargo, respecto a los resultados de la presente revisión de alcance solo se evidencia mayor frecuencia de HFNO en 3 de los 11 estudios incluidos, como lo es el trabajo de Davies y Evans (22), quienes señalaron que de un total de 78 niños con PIMS-TS, el 17 % requirió de esta NIRS lo que contribuyó a disminuir la utilización de ventilación mecánica invasiva en esta población, optimizando el manejo terapéutico, sus desenlaces clínicos y la tasa de supervivencia de la enfermedad (22).

Por otra parte, el SARS-CoV-2 en niños, aunque ha representado una menor tasa de hospitalización y complicaciones (32-35), atiende un amplio espectro de manifestaciones que incluyen formas especialmente graves de la enfermedad en pacientes con comorbilidades previas como el cáncer, las cardiopatías y las enfermedades crónicas (36-38). Lo anterior, se evidencia en el estudio realizado por Lu y col. (39), donde todos los niños que requirieron cuidados críticos presentaban comorbilidades, y esto denotó un aumento aproximado de 6 veces la tasa de hospitalización en estos pacientes comparada con niños previamente sanos (39-40). Esto, indica otras causas de estancia hospitalaria prolongada en pacientes pediátricos con SARS-CoV-2, y la pertinencia en la implementación de una escala de estratificación de la enfermedad que evalúe su severidad desde el inicio de los síntomas respiratorios, involucrando los factores de riesgo, y orientando de manera temprana la toma de decisiones en el abordaje del paciente

con comorbilidades e insuficiencia respiratoria aguda.

Para finalizar, esta revisión permite fortalecer el campo investigativo alrededor de este tema al identificar la oxigenoterapia convencional como el recurso más usado en el tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2 en la población pediátrica, sin embargo, se considera pertinente estratificar el nivel de hipoxemia para la elección y programación del dispositivo adecuado a implementar. Por otra parte, algunos autores sugieren como alternativa el uso de la cánula nasal de alto flujo ya que ofrece ventajas respecto a la dispersión y transmisión de aerosoles (29,30).

CONCLUSIONES

Esta revisión permitió identificar que las NIRS son utilizadas en el ámbito hospitalario para el manejo de la hipoxemia inducida por el SARS-CoV-2 en la población pediátrica siendo la oxigenoterapia convencional la de mayor implementación, sin embargo, se debe considerar el nivel de hipoxemia para la elección del tipo de NIRS en el manejo de la neumonía asociada ya que pueden ser inefectivas en el desenlace clínico del paciente hospitalizado contribuyendo a un aumento en la estancia hospitalaria. Por tanto, se considera pertinente implementar para futuros estudios investigativos una variable de estratificación de la enfermedad que evalúe la severidad de la misma y determine desde el inicio de los síntomas respiratorios la estrategia de soporte respiratorio más efectiva a implementar.

Implicaciones de los hallazgos para la investigación

El uso de las NIRS en la población pediátrica diagnosticada con SARS-CoV-2 marca una tendencia en la utilización de la oxigenoterapia convencional como estrategia principal de soporte respiratorio no invasivo en el ámbito hospitalario, sin embargo, es importante establecer si su aplicación se basa en una decisión clínica o es tomada de acuerdo con el recurso biomédico disponible. Se considera necesario la realización de futuras revisiones sistemáticas que puedan aportar evidencia respecto a la efectividad de las

escalas de evaluación clínica en pediatría para la elección del soporte respiratorio y los parámetros implementados en los pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dirección General de Investigaciones de la Universidad Santiago de Cali.

Financiamiento: No se recibió apoyo financiero.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, et al. Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020. *Med Intensiva*. 2020;44(9):525-533.
- Shalish W, Lakshminrusimha S, Manzoni P, Keszler M, Sant'Anna GM. COVID-19 and Neonatal Respiratory Care: Current Evidence and Practical Approach. *Am J Perinatol*. 2020;37(8):780-791.
- Cheng VCC, Wong S-C, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(5):493-498.
- Cheng VCC, Wong S-C, To KKW, Ho PL, Yuen K-Y. Preparedness, and proactive infection control measures against the emerging novel coronavirus in China. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):254-255.
- Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2035057.
- Montaño-Luna VE, Miranda-Novales MG. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Rev Mex Pediatr*. 2021;88(1):31-45.
- Secco A, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, et al. Ventilación no invasiva en COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 774, Buenos Aires, Argentina. 2020. ISSN 1668-2793.
- Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Soporte ventilatorio no invasivo y oxígeno nasal de alto flujo como tratamiento de primera línea de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y el SDRA. *Cuidados intensivos Med*. 2021;47(8):851-866.
- Vega M, Siroti C, Montiel G, Toledo A, Franceschini C, Martínez-Fraga A, et al. Recomendaciones para el Manejo No Invasivo e Invasivo de la Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica de Novo COVID-19. *Rev Am Med Respir*. 2020;12.
- Windisch W, Schönhofer B, Majorski DS, Wollsching-Strobel M, Criée CP, Schwarz SB, et al. Papel de las estrategias no invasivas en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda relacionada con COVID-19. *Neumol*. 2021;75(6):424-431.
- GP de Rodovanski, da Costa Aguiar S, Marchi BS, do Nascimento Oliveira P, Arcêncio L, Vieira DSR, et al. Estrategias terapéuticas respiratorias en niños y adolescentes con COVID-19: una revisión crítica. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):2-14.
- Prado AF, Salinas FP, Pizarro TG, Campos OC, Zenteno AD. Asistencia ventilatoria no invasiva en pediatría. *Revista Chilena de Pediatría*. 2008;79(6):580-592.
- Fuentealba-Torres MÁ, Lagos Sánchez Z, Alves de Araújo Püschel V, Cartagena D. Systematic Reviews to strengthen evidence-based nursing practice. *Aquichan*. 2021;21(4):1-15.
- Püschel VA de A, Lockwood C. Translating knowledge: Joanna Briggs Institute's expertise. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03344.
- Chambergó-Michilot D, Díaz-Barrera ME, Benites-Zapata VA. Revisiones de alcance, revisiones paraguas y síntesis enfocada en revisión de mapas: aspectos metodológicos y aplicaciones. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(1):136-142.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. *BMJ* 2021;372:n71.
- Derespina KR, Kaushik S, Plichta A, Conway EE, Bercow A, Choi J, et al. Clinical Manifestations and Outcomes of Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 in New York City. *J Pediatrics*. 2020;226:55-63.e2.
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, Goldman DL, Aldrich M, Weingarten J, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with Coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-19.e2.

19. Otto WR, Geoghegan S, Posch LC, Bell LM, Coffin SE, Sammons JS, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in a pediatric healthcare network in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):523-529.
20. Foster CE, Marquez L, Davis AL, Tocco E, Koy TH, Dunn J, et al. A surge in pediatric Coronavirus disease 2019 cases: The experience of Texas Children's Hospital from March to June 2020. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(5):593-598.
21. Graff K, Smith C, Silveira L, Jung S, Curran-Hays S, Jarjour J, et al. Risk factors for severe COVID-19 in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(4):e137-145.
22. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):669-677.
23. García-Salido A, de Carlos Vicente JC, Belda Hofheinz S, Balcells Ramírez J, Slöcker Barrio M, LeóZ Gordillo I, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: From COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: A multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24(1):666.
24. Wang F, Lai CX, Huang PY, Liu JM, Wang XF, Tang QY, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of pediatric and adult patients with Coronavirus disease 2019 in Shenzhen, China. *Biomed Environ Sci.* 2020;33(12):906-915.
25. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M, et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. *Arch Pediatr.* 2020;27(5):235-238.
26. Jat KR, Sankar J, Das RR, Ratageri VH, Choudhary B, Bhat JI, et al. Clinical profile and risk factors for severe disease in 402 children hospitalized with SARS-CoV-2 from India: Collaborative Indian pediatric COVID study group. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3).
27. Ozcan S, Emeksiz S, Perk O, Uyar E, Kanik Yükses S. Neumonía grave por enfermedad por coronavirus en pacientes pediátricos en un hospital de referencia. *J Trop Pediatr.* 2021;67(3):fmab052.
28. González-Cortés R, López-Herce-Cid J, García-Figueruelo A, Tesorero-Carcedo G, Botrán-Prieto M, Carrillo-Álvarez A. Ingreso prolongado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos: mortalidad y consumo de recursos asistenciales. *Med Intensiva.* 2011;35(7):417-423.
29. Hincapié Díaz GA, Echeverría González CL, Enciso Bahamón LF. Usos de la cánula nasal de alto flujo para pacientes con COVID-19. ¿Cómo funciona, cuáles son sus indicaciones? ¿Es segura en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica?. *Rev Med.* 2021;28(2):25-4.
30. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000892.
31. Martínez Fuenzalida S, Maturana Arenas D, Riquelme Muñoz H, Bustos Gajardo F, Cortés Molina P, Godoy Salinas S, et al. Recomendaciones para la implementación de soporte respiratorio pediátrico en COVID-19. *Kinesiología Intensiva y Terapia Respiratoria Pediátrica de Chile.* *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(7):17-28.
32. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20200961.
33. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: Initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200834.
34. Cao Q, Chen Y-C, Chen C-L, Chiu C-H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(3):670-673.
35. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020;16(3):240-246.
36. Alcalá Minagorre PJ, Villalobos Pinto E, Ramos Fernández JM, Rodríguez-Fernández R, Vázquez Ronco M, Escosa-García L, et al. Cambios a partir de la COVID-19. Una perspectiva desde la pediatría interna hospitalaria. *An Pediatr.* 2020;93(5):343.e1-343.e8.
37. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868-873.
38. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088-1095.
39. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665.
40. Yang C, Li C, Wang S, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders and Children's Oncology Committee of Chinese Research Hospital Association. Clinical strategies for treating pediatric cancer during the outbreak of 2019 novel coronavirus infection. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5).

Teratoma monodérmico: struma ovarii, tumor germinal infrecuente asociado a teratoma quístico maduro contralateral. Reporte de un caso

Monodermal teratoma: Struma ovarii, rare germ tumor associated with contralateral mature cystic teratoma. Report of a case

Fabiola Bolívar^{1a}, Franco J. Calderaro Di Ruggiero^{2b}, Mikhael Karim Chidiak Tawil^{3a},
María Nastasi Basile^{4a}, Johatson Freytez^{5c}, Elizabeth Belandria^{6c}

RESUMEN

Los tumores germinales de ovario representan el 20 %, y de estos el 0,3 % se corresponden al llamado struma ovarii, una rara entidad que es un tipo de teratoma monodérmico, descrito por primera vez en 1889 por Boettlin. Se presenta el caso de una paciente nuligesta de 35 años con antecedente quirúrgico de teratoma quístico maduro, tratada con cistectomía a los 18 años. Consultó nuestro servicio refiriendo que su enfermedad comenzó en noviembre de 2020 con aumento del perímetro abdominal. Al examen físico se evidenció abdomen globoso por tumoración de 20x18 cm. El Ultrasonido y la Tomografía revelaron tumor multilobulado en ovario derecho. El CA 125 de 40 UI/mL y CEA 0,2 ng/mL; 94,4 % de probabilidad de benignidad según cálculo de riesgo por IOTA ADNEX MODEL. Se realizó laparotomía

exploradora, evidenciando en ovario izquierdo tumor de 20 x 18 cm y ovario derecho de 8 cm. Se enviaron ambas tumoraciones a biopsia peroperatoria, siendo reportados como negativos para malignidad. En los hallazgos histopatológicos microscópicos definitivos del ovario izquierdo se evidenciaron células cuboidales dispuestas en coloides, compatible con tejido tiroideo, concluyendo como tumor de células germinales tipo Struma ovarii. El ovario derecho fue reportado como tumor de células germinales (teratoma quístico maduro). El struma ovarii es un tumor germinal poco frecuente, que se incluye dentro de los teratomas monodérmicos. Los síntomas son poco específicos, asociados a masa anexa, y por ser poco frecuente el diagnóstico generalmente es incidental. La malignización de estos tumores es rara. El estándar de tratamiento es quirúrgico.

Palabras clave: Tumores de ovario, tumores germinales, teratoma monodérmico, struma ovarii.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.23>

ORCID: 0000-0002-0971-5868¹
ORCID: 0000-0002-7101-8481²
ORCID: 0000-0001-5322-3468³
ORCID: 0000-0001-8820-5964⁴
ORCID: 0000-0002-6643-3146⁵
ORCID: 0000-0002-5147-7162⁶

Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

Recibido: 6 de enero 2023
Aceptado: 16 de enero 2023

^aGinecólogo Obstetra, Residente del Postgrado de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS.

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

^cGinecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto al Servicio de Ginecología Oncológica, SOH-IVSS.

Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del “Servicio Oncológico Hospitalario” – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Lairat, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0414-2620056. E-mail: francocalderarod@hotmail.com

SUMMARY

Ovarian germ cell tumors represent 20%, and of these, 0.3 % correspond to the so-called struma ovarii, a rare entity that is a type of monodermal teratoma, first described in 1889 by Boettlin. We present the case of a 35-year-old nulligravida patient with a surgical history of mature cystic teratoma, treated with cystectomy at 18 years of age. He consulted our service, stating that his disease began in November 2020 with an increase in the abdominal perimeter. The physical examination revealed a globose abdomen due to a 20x18cm tumor. Ultrasound and Tomography revealed a multilobulated tumor in the right ovary. CA 125 of 40 IU/mL and CEA 0.2 ng/mL; 94.4 % probability of benignity according to risk calculation by IOTA ADNEX MODEL. An exploratory laparotomy was performed, revealing a 20 x 18 cm tumor in the left ovary and an 8 cm right ovary. Both tumors were sent for peroperative biopsy, being reported as negative for malignancy. The definitive microscopic histopathological findings of the left ovary revealed cuboidal cells arranged in colloids, compatible with thyroid tissue, concluding as a Struma ovarii-type germ cell tumor. The right ovary was reported as a germ cell tumor (mature cystic teratoma). Struma ovarii is a rare germinal tumor, which is included within monodermal teratomas. The symptoms are non-specific, associated with an adnexal mass, and because it is rare, the diagnosis is generally incidental. The malignancy of these tumors is rare. The standard of treatment is surgical.

Keywords: *Ovarian tumors, germ cell tumors, monodermal teratoma, struma ovarii.*

INTRODUCCIÓN

Los tumores germinales representan cerca del 20 % de todos los tumores de ovario. Dentro de este grupo se encuentra el struma ovarii, una rara entidad que es un tipo de teratoma monodérmico, muy raro (0,3 % de todos los tumores de ovario) (1,2), el cual fue descrito por primera vez en 1889 por Boettlin (3). El struma ovarii es una variante del teratoma maduro, compuesto por una sola capa de tejido embrionario, cuyo predominante o único componente es el tejido tiroideo (4).

CASO CLÍNICO

Paciente nuligesta de 35 años, con antecedente quirúrgico de cistectomía ovárica izquierda a los

18 años, cuya biopsia reportó teratoma quístico maduro. Refiere inicio de enfermedad en noviembre de 2020, caracterizada por presentar aumento progresivo del perímetro abdominal, por lo que acude a ginecólogo quien luego de evaluarla, solicita estudios por imágenes y marcadores tumorales, y posteriormente la referida a nuestro servicio de Ginecología Oncológica.

Dentro de los antecedentes ginecológicos refiere: menarquia a los 9 años, con ciclos menstruales regulares (5/28 días), niega sexarquia, o uso de métodos anticonceptivos.

Al examen físico, se evidencia abdomen globoso a expensas de tumoración de 20 x 18 cm, que a la palpación es de consistencia dura, movable, que ocupa hipogastrio y mesogastrio, no dolorosa. Vulvoscopía sin atipias, especuloscopia omitida.

El ultrasonido abdominal reporta imagen en ovario derecho multilobulada de 18 x 15 x 70 mm, ecomixta, con múltiples áreas anecóicas, tabique que mide 1,5 mm, con vascularización periférica escasa al Doppler. La tomografía de abdomen y pelvis con doble contraste concluye: lesión ocupante de espacio de probable etiología ovárica, heterogénea con áreas sólidas y quísticas que sobrepasan las crestas ilíacas, cuyas medidas son 18 x 15 cm de diámetro. Las endoscopias digestivas superior e inferior, fueron reportadas normales. Marcadores tumorales: CA 125 y CEA en 40 UI/mL y 0,2 ng/mL, respectivamente.

Tomando en cuenta los datos clínicos y paraclínicos, se estima el riesgo de malignidad mediante el IOTA ADNEX MODEL (5), obteniendo como resultado 94,4% de probabilidad de benignidad, por lo que en reunión de servicio de Ginecología Oncológica, se plantea realizar laparotomía exploradora con biopsia peroperatoria de ambas tumoraciones.

La misma se realiza teniendo como hallazgos: líquido libre en cavidad abdominal de aproximadamente 100 cm³; adherencias laxas de peritoneo a epiplón; útero de 7 x 7 cm, con mioma subseroso en cara anterior; ovario izquierdo de bordes irregulares, superficie lisa, de 20 x 18 cm con múltiples tabiques, y ovario derecho de bordes irregulares, de 8 cm (Figuras 1 y 2), por lo que se envían a biopsia peroperatoria, siendo reportando ambos ovarios como negativos para malignidad.

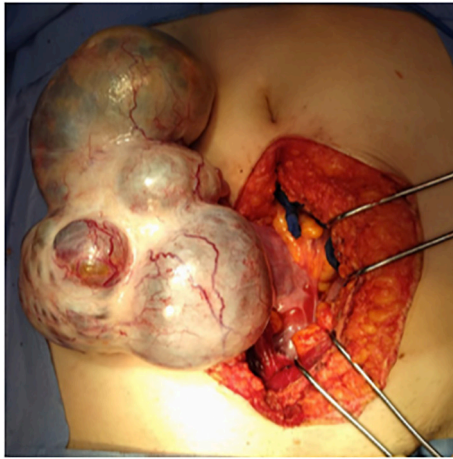


Figura 1. Tumoración de ovario izquierdo.



Figura 2. Tumoración de ovario izquierdo de bordes irregulares de 20 x 18 cm, con múltiples tabiques y ovario derecho de bordes irregulares, de 8 cm.

Los hallazgos histopatológicos macroscópicos reportan ovario izquierdo que mide 17,5x13x7,5 cm. La superficie externa es lisa, de aspecto nodular. Al corte, se observa salida de líquido fluido de color amarillo y superficie interna multiquística con áreas sólida de color pardo claro. El ovario derecho mide 5 x 3 x 2,5 cm, la superficie externa es lisa. Al corte, se evidencia salida de material espeso amarillento. Útero de 9,4 x 8,5 cm, al corte por una de sus caras, se observa un nódulo bien limitado de 6,5 x 6 x 6 cm predominantemente subseroso, consistencia dura de color blanco grisáceo.

A la evaluación microscópica del ovario izquierdo, se evidencian células cuboidales dispuestas en coloides, compatible con tejido tiroideo, por lo que concluyen como tumor de células germinales tipo Struma ovarii (Figura 3). El ovario derecho se observa con tumor de células germinales cónsono con teratoma quístico maduro. Sin evidencia de malignidad en el material examinado. Leiomioma subseroso en el cuerpo uterino.

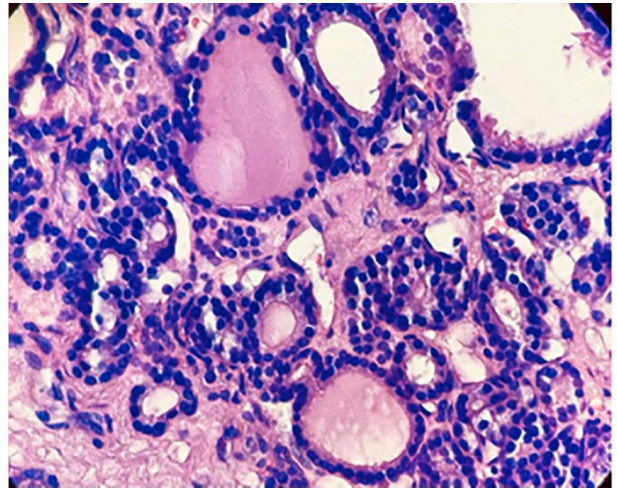


Figura 3. Células cuboidales y coloides.

Ante los hallazgos descritos, es referida a endocrinología donde luego de su evaluación, se le indicó realizar perfil tiroideo, el cual reportó: T3 libre: 3,89 pg/mL, T4 libre: 12,73 pg/mL, y anticuerpos anti peroxidasa (TPO) 20,9 UI/mL, anti tiroglobulínicos: 1,65 UI/mL, por lo cual en vista de estos resultados, se decide mantener en observación.

DISCUSIÓN

Los tumores germinales representan cerca del 20 % de todos los tumores de ovario, los cuales aparecen generalmente en mujeres jóvenes, y 60 % de ellas en menores de 20 años.

Su incidencia es de 3,7/1 000 000 mujeres (5), y representan 2-3 % de todas las neoplasias malignas del ovario (1,6).

Los síntomas son vagos, generalmente asociados a la presencia de una masa pélvica, dados por dolor abdominal, ascitis, trastorno menstrual. Los estudios de imagen que pueden orientar el diagnóstico son: ultrasonido, resonancia magnética nuclear, tomografía computada. Los marcadores tumorales no son específicos, pero pueden ser de utilidad diagnóstica, siendo el alfa feto proteína, LDH, beta gonadotropina coriónica humana, los que podrían aportar datos diagnósticos para presumir que se trata de tumores germinales (2).

El 20 % de los tumores benignos de ovario son teratomas maduros, siendo el más común de los tumores germinales. El disgerminoma representa el 1 % de las neoplasias malignas de ovario y el más común de los tumores germinales malignos (4).

Descrito por primera vez en 1889 por Boettlin (3), el struma ovarii es un tipo de teratoma monodérmico, es decir, es una variante del teratoma maduro compuesto por una sola capa de tejido embrionario o cuyo componente predominante o único es tiroideo benigno, también llamado bocio ovárico. Representa el 3 % de todos los quistes dermoides, y 0,3 % de los tumores de ovario (4,7). Con respecto al grupo etario, se encuentran predominantemente en mujeres entre 20 y 40 años (8).

El diagnóstico es incidental, y menos del 10 % de los casos cursa con hipertiroidismo. Menos del 5 % presenta transformación maligna en carcinoma papilar de tiroides, seguido del carcinoma folicular (7), y estos pudieran estar en relación con mutaciones BRAF y KRAS, similar a la observada en el carcinoma primario de la glándula tiroides (4,8); así como, reordenamientos de RET/PTC y PAX8-PPARG, en los carcinomas foliculares (4).

Macroscópicamente son tumores típicamente unilaterales, pero entre 6 y 15 %, bilaterales; que miden menos de 10 cm, son sólidos, de superficie nodular, áreas quísticas y sólidas, de color marrón a rojiza, similar al tejido tiroideo o al bocio (4).

Microscópicamente, semejante al tejido tiroideo, se evidencian folículos de tamaño

variable revestidos por células cuboidales a planas y llenos de coloide. Otros patrones incluyen sólido, trabecular, pseudopapilar. El citoplasma suele ser escaso y pálido, pero en ocasiones puede ser abundante y claro. Los núcleos suelen ser redondos y pequeños, las mitosis son raras. Las células tumorales expresan tiroglobulina, TTF1 y PAX8 (4).

En cuanto al manejo, se recomienda cirugía conservadora con ooforosalingectomía unilateral, especialmente cuando la paciente desea conservar fertilidad, ya sea por laparotomía o por laparoscopia, esta última es preferida en vista de menos complicaciones, mejor recuperación, y menor tiempo de estancia hospitalaria (9).

Posteriormente estas pacientes se mantienen bajo observación cada 3 a 6 meses los primeros cuatro años, y posterior a este tiempo anualmente, haciendo énfasis en el examen físico, marcadores tumorales si estos estuvieron previamente elevados y estudios de imágenes si son pertinentes, así como ultrasonido tiroideo y evaluar valores de tiroglobulina (9).

Como este caso, también se han descrito casos de struma ovarii en asociación con otros tumores germinales contralaterales, son algunos de ellos el publicado por Menon y col., en la India en 2011, que se trataba de una mujer de 46 años de edad con tumor de ovario bilateral, struma ovarii izquierdo y teratoma maduro derecho, la cual fue tratada con histerectomía y ooforosalingectomía bilateral (10); a su vez, Choc y Choc en 2018, publicaron el caso de una mujer de 51 años de edad con tumor de ovario bilateral, cuyo diagnóstico histológico definitivo reportó struma ovarii de ovario izquierdo y teratoma maduro de ovario derecho, siendo tratada con histerectomía y ooforosalingectomía bilateral (11); también, Ren y col., en 2022 en China, hicieron público el caso de una paciente de 61 años de edad con tumor de ovario bilateral, en cuyo estudio de anatomía patológica definitivo fueron reportados como: teratoma maduro de ovario derecho, y en ovario izquierdo, bocio ovárico con carcinoma papilar. Este caso fue tratado con histerectomía y ooforosalingectomía bilateral, tiroidectomía y tratamiento oncológico médico (12).

En Venezuela, en 2021, fue publicado por Reyna-Villasmil y col., el caso de una paciente de 49 años, con hallazgo histopatológico de

struma ovarii con variante papilar de carcinoma tiroideo en ovario derecho, tras la realización de histerectomía más ooforosalingectomía bilateral por tumor de ovario derecho, luego fue sometida a tiroidectomía total, ablación con yodo radioactivo y terapia de supresión con levotiroxina oral (13).

Aun así, a pesar de la búsqueda exhaustiva, no fueron hallados casos de publicación nacional que relacionen struma ovarii en asociación con otros tumores contralaterales.

CONCLUSIONES

El struma ovarii es un tumor germinal poco frecuente, que se incluye dentro de los teratomas monodérmicos, cuyo tejido predominante o único es el tiroideo, y que en vista de esto pudiera asociarse a clínica de hipertiroidismo en 10 % de los casos.

Los síntomas clínicos son poco específicos, generalmente asociados a síntomas de masa anexa. El diagnóstico generalmente es incidental, en vista de ser una entidad poco frecuente.

Está descrito que la malignización de estos tumores es rara, lo que hace que el estándar de tratamiento sea la cirugía conservadora, sobre todo cuando las pacientes desean conservar fertilidad.

Se han descrito casos de struma ovarii en asociación con otros tumores de ovario contralaterales, especialmente germinales; sin embargo, no se han publicado otros casos a nivel nacional.

REFERENCIAS

1. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Human Pathology*. 1977;8(5):551-564.
2. Brown J, Friedlander M, Backes F, Harter P, O'Connor DM, de la Motte Rouge T, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GFIG): Consensus Review for Ovarian Germ Cell Tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9Supp 3):S48-S54.
3. Boettlin R. Dermoidecysten des ovariums. 1889. Julius – Maximilians – Universität Würzburg.
4. Vang R Zaloudek C. Tumours of the ovary. WHO classification of tumours. 5th edition. 2021.
5. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;16:500-505.
6. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supp 4):IV1–IV18.
7. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, Tuncer ZS, Ruacan S. Struma ovarii. *Int J Gynecol Obstet*. 1993;42:143-146.
8. Steinman RA, De Castro IO, Shrayyef M, Chengazi V, Giampoli E, Van Der Sloot P, et al. Two cases of malignant struma ovarii with metastasis to pelvic bone. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75(2):139-144.
9. Yeow Sherng Wee J, Li X, Su Min Chern B, Sze Yuen Chua I. Struma ovarii: management and follow up of a rare ovarian tumour. *Singapore Med J*. 2015;56(1):35-39.
10. Menon S, Deodhar K, Rekhi B, John A, Maheshwari A. Unilateral malignant struma ovarii in a case of bilateral ovarian teratoma with raised CA-125 level: A rare case with treatment dilemmas. *Indian J Pathol Microbiol*. 2011;54:578-580.
11. Choc CL, Choc CM. Struma ovarii: tumor de ovario infrecuente. *Rev Cient Cienc Med*. 2018;21(2):51-55.
12. Ren X, Guo Z, Bai J. Struma Ovarii with contralateral ovarian teratoma: A case report. *Front Surg*. 2022;9:907326.
13. Reyna-Villasmil E, Marín-Sostre M. Struma ovarii con variante papilar de carcinoma tiroideo. *Rev Venez Oncol*. 2021;33(2).

Tumor de células de la granulosa del ovario: recurrencia tardía. Reporte de un caso

Ovarian granulosa cell tumor: Late recurrence. A case report

Ernesto Lara Velasquez¹, Franco J Calderaro Di Ruggiero², Rezac Marko Skiljo³

RESUMEN

Los tumores de Células de la Granulosa (TCG), son neoplasias poco frecuentes, pertenecientes a los tumores del estroma y cordones sexuales del ovario, comúnmente diagnosticados en estadios iniciales y con tendencia a la recurrencia posterior a los 5 años. Se describe un caso de paciente con diagnóstico de tumor de células de la granulosa, tratado en 1996, quien consulta 21 años después por presentar aumento de volumen de circunferencia abdominal. Posterior a realizar estudios, se plantea diagnóstico de tumor abdominopélvico, probable recurrencia por tumor de células de la granulosa. Se realizó exéresis de la lesión tumoral por laparotomía exploradora, cuyo resultado de anatomía patológica reportó: tumor de células de la granulosa del adulto. Posteriormente se decidió mantener en seguimiento por consulta de ginecología oncológica. La tendencia a la recurrencia tardía, y constituye un sello distintivo de este tipo de tumores que resalta la necesidad de un seguimiento prolongado.

Palabras clave: Tumor de células de la granulosa, recurrencia, seguimiento, cáncer de ovario.

SUMMARY

Granulosa cell tumors are rare neoplasms (TCG), belonging to stromal tumors and ovarian sex cords, commonly diagnosed in early stages and with a tendency to recur after 5 years. A case of a patient with a diagnosis of granulosa cell tumor is described, treated in 1996, who consulted 21 years later due to an increase in the volume of abdominal circumference. After carrying out studies, a diagnosis of the abdominopelvic tumor was proposed, with probable recurrence due to the tumor of granulosa cells. Excision of the tumor lesion was performed by exploratory laparotomy, and pathological anatomy result was reported: adult granulosa cell tumor. Subsequently, it was decided to maintain follow-up by gynecology oncology consultation. The tendency to late recurrence is a hallmark of this type of tumor that highlights the need for prolonged follow-up.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.1.24>

ORCID: 0000-0001-5045-0120¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0001-9379-5313³

Servicio de Ginecología del Hospital "Dr. Domingo Luciani" (IVSS) y Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

Recibido: 10 de enero 2023

Aceptado: 5 de febrero 2023

¹Ginecólogo Obstetra, Ginecólogo Oncólogo. Adjunto al Servicio de Ginecología, Hospital "Dr. Domingo Luciani".

²Doctor en Ciencias de la Salud. Miembro Correspondiente Nacional, Puesto No. 41. Academia Nacional de Medicina. Cirujano General–Oncólogo - Ginecólogo Oncólogo, Jefe de Servicio y Director de los Postgrados de Cirugía y Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

³Cirujano General–Oncólogo - Ginecólogo Oncólogo, Coordinador Docente del Postgrado de Ginecología Oncológica del SOH-IVSS, de la UCV.

Autor de correspondencia: Dr. Ernesto Lara Velásquez. Hospital Dr. Domingo Luciani, final Av. Río de Janeiro, Sector el Llanito, Caracas, Venezuela. Tel: 04248425320.
E-mail: ernestolarav@gmail.com

Keywords: *Granulosa cell tumor, recurrence, follow-up, ovarian cancer.*

INTRODUCCIÓN

Los tumores de células de la granulosa del ovario (TCG), son neoplasias poco comunes que surgen de las células del estroma y cordones sexuales, y representan del 2 % al 5 % de todos los cánceres de ovario (1-4). Estos se dividen en dos tipos: tumor de células de la granulosa del adulto (TCGA) y tumor de células de la granulosa juvenil (TCGJ) (5).

El TCGA es el tipo más común y representa casi el 95 % de todos los TCG. Por lo general, están presentes en mujeres mayores de 40 años, mientras que el TCGJ representa menos del 5 % de los TCG y aparecen principalmente en niñas prepúberes y en mujeres menores de 30 años (6,7).

La incidencia de TCG en mujeres de países occidentales, es el doble que en mujeres de países asiáticos (8). Los síntomas clínicos son: dolor abdominal y sangrado uterino anormal, y algunos casos pueden presentarse con amenorrea en pacientes en edad reproductiva. Mayormente son diagnosticados en estadio I de la enfermedad, y la recurrencia a menudo ocurre después de 5 años de seguimiento (2,9). Se han reportado casos de recurrencias hasta 20 años o más después del diagnóstico inicial (10).

A continuación, se presenta el caso de una paciente con TCGA recurrente posterior a 20 años del diagnóstico inicial, destacándose de esta manera, la importancia del seguimiento a largo plazo.

Caso Clínico

Paciente de 65 años de edad, con antecedente de histerectomía abdominal total más salpingooforectomía bilateral en mayo de 1996, es decir, a los 44 años, por presentar tumor sólido en ovario derecho, cuya evaluación por anatomía patológica reportó, TCG limitado al ovario sin compromiso capsular, siendo concluida como un estadio IA sin indicación de tratamiento

adyuvante. En octubre 2017, 21 años después de su diagnóstico inicial, presenta aumento de volumen de circunferencia abdominal. Al examen físico, Abdomen: Globoso, predominantemente a expensas de tumoración móvil, no dolorosa, de aproximadamente 22 cm, que se extiende desde la sínfisis del pubis hasta epigastrio. Vagina de trayecto libre, sin lesiones, cúpula indemne.

La Tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis revela: LOE abdominopélvico de 25 x 19 cm, multitabicado, heterogéneo, predominantemente quístico con áreas sólidas. Los estudios endoscópicos digestivos, sin alteraciones. Marcadores tumorales CA-125, CEA y CA-19-9, dentro de límites normales.

En Reunión de Servicio de Ginecología Oncológica, se planteó como diagnóstico tumor abdominopélvico, probable TCG recurrente, por lo cual se decidió realizar laparotomía exploradora, con incisión media infra, para y supra umbilical, evidenciando como hallazgo: tumor ovoideo, predominantemente quístico, de superficie lisa, de 25 x 15 cm, con adherencias firmes y laxas a pared abdominal anterior, íleon y mesenterio. Se realizó adherensiólisis, exéresis del tumor abdominopélvico y, resección y anastomosis termino terminal de su segmento de íleon, debido a lesión incidental. No se evidenció enfermedad residual.

El resultado de la biopsia reportó: al examen macroscópico, espécimen quirúrgico con medidas de 23 x 13 cm, peso 470 g, ovoide, capsula lisa, al corte de consistencia elástica, con áreas sólidas amarillentas, áreas de hemorragia reciente y múltiples áreas quísticas, la mayor de ellas de 11 x 10 cm. Microscópicamente compatible con tumor de células de la granulosa del adulto, patrón difuso, sólido – tubular, con 7 mitosis en 10 campos de 40x, presencia de cuerpos de Call Exner y núcleos con pliegues y surcos con apariencia de “coffee - bean”, capsula tumoral libre de infiltración. Íleon, sin evidencia de infiltración tumoral.

La recuperación postoperatoria fue sin complicaciones con evolución satisfactoria. Se mantiene en consulta de seguimiento semestral, y actualmente, enero de 2023, sin evidencia de enfermedad.

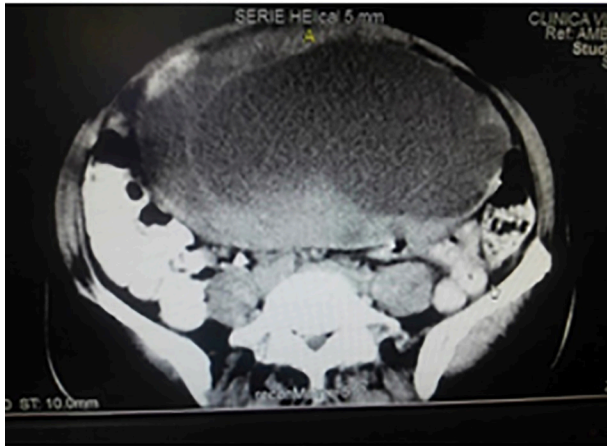


Figura 1. Corte Axial de TAC de Abdomen y pelvis con doble contraste: LOE heterogéneo predominantemente quístico.

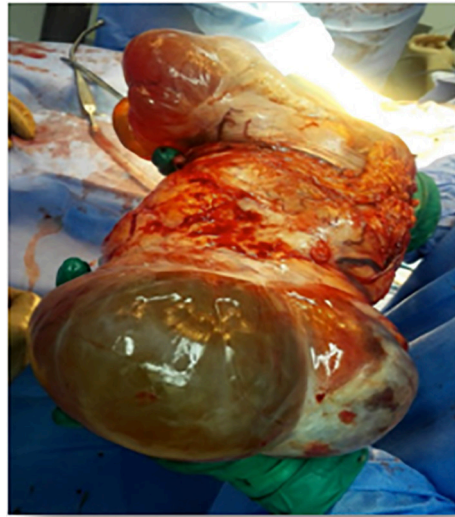


Figura 3. Especimen quirúrgico de TCGA recurrente.



Figura 2. Tumor de células de la granulosa.

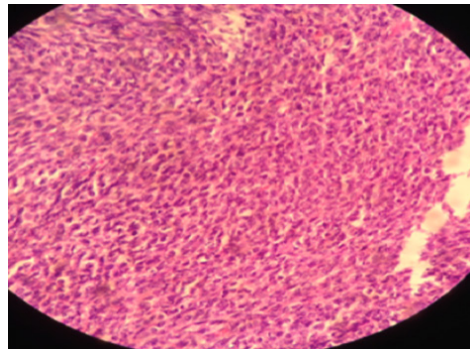


Figura 4. Imagen microscópica a 40x de TCGA recurrente. Núcleos en "coffee bean".

DISCUSIÓN

El TCG es una neoplasia poco frecuente del estroma y cordones sexuales, solo representan del 2 % al 5 % de los cánceres de ovario, pero las pacientes con TCG, necesitan un seguimiento a largo plazo debido su lento crecimiento y larga historia natural (2).

La tasa de recurrencia es de 10 % a 15 % para los tumores en estadio IA, y de 20 % a 30 % en general, estando establecido que este tipo de tumores ovario tiende a presentar recaídas tardías, detectándose a menudo posterior a 5 años del

tratamiento inicial y algunas veces después de más de 20 años (11). Hines y col. (10), reportaron el tiempo más largo de recurrencia, de 37 años posterior al diagnóstico inicial. Similarmente en el presente caso la recurrencia se presentó tardíamente, 21 años después del tratamiento.

El sitio más común de recurrencia es la pelvis (16,2 %-77,4 %), y el patrón de diseminación pélvica parece incluir superficies peritoneales similares a las del cáncer epitelial de ovario (12-20). Por otro lado, el hígado es el sitio extra pélvico más comúnmente afectado (6 %-25 %) (12-14,15,19-21). Asimismo, la metástasis abdominopélvica multifocal es el

patrón más común de enfermedad recurrente, igual a la recaída del cáncer de ovario (15,17,19,22). Similarmente en el presente caso, la recurrencia fue en pelvis y abdomen. La linfadenectomía pélvica y para aórtica, no se realiza como procedimiento quirúrgico de rutina para operaciones iniciales en pacientes con TCG, porque la metástasis a los ganglios linfáticos es solo del 4,5 al 5,5 % (23,24). Sin embargo, la metástasis a ganglios linfáticos es más probable que ocurra en los casos recurrentes (17,19). Abu-Rustum y col. informaron que hasta el 15 % de las pacientes con primera recurrencia tenían metástasis a ganglios linfáticos (19). Brown y col. encontraron que 5 % de las pacientes con tumores recidivantes del estroma y cordones sexuales de ovario, tenían metástasis en ganglios linfáticos (18). Esto sugiere que, a pesar de la ausencia de compromiso ganglionar durante el tratamiento inicial, aún podría ocurrir enfermedad recurrente a nivel de los ganglios linfáticos; por lo cual, es importante considerarlo en pacientes con TCG recurrente, y la linfadenectomía realizarla en pacientes con ganglios linfáticos aumentados de tamaño (25). En el presente caso, no se evidenció compromiso de ganglios linfáticos en los estudios de imágenes, y durante el acto quirúrgico no se palparon adenopatías pélvicas ni para aórticas, por lo cual no se realizó linfadenectomía.

El tratamiento del TCG recurrente es difícil y no existen enfoques terapéuticos estándar. Se han publicado pocos estudios grandes relacionados con los enfoques terapéuticos posterior a la recurrencia (25). La cirugía citorrreductora, siempre que sea factible, sigue siendo el tratamiento más eficaz para los TCG recurrentes. La quimioterapia adyuvante debe reservarse para la enfermedad avanzada (estadio II a IV), y recurrente que no se pueda resear por completo con cirugía (17,26). En este caso posterior a la cirugía, y en vista de haber reseado toda la masa tumoral y no evidenciar enfermedad tumoral residual, no se indicó tratamiento adyuvante.

El seguimiento prolongado es recomendado para los TCG, porque la enfermedad puede reaparecer años después del tratamiento (27). La paciente en este caso se mantiene en control semestral por la consulta de ginecología oncológica, y actualmente se encuentra libre de enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los TCG son neoplasias poco frecuentes con tendencia a la recurrencia tardía, lo cual lo constituye un sello distintivo, haciéndolos únicos dentro de los tumores malignos de ovario y resaltando la necesidad de un seguimiento prolongado.

REFERENCIAS

1. Evans 3rd AT, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55(2):231-238.
2. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer.* 1975; 35(1):231-241.
3. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1180-1189.
4. Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Wahlstrom T, Lehtovirta P, Leminen A. Reproductive features in women developing ovarian granulosa cell tumour at a fertile age. *Hum Reprod.* 2000;15(3):589-593.
5. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology.* 2018;0:5-15.
6. Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25:199-215.
7. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: Their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol.* 2005;18:S81-98.
8. Ohel GKH, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. *Gynecol Oncol.* 1983;15:278-286.
9. Chen YC, Chang LC, Soong RS. A late recurring and easily forgotten tumor: Ovarian granulosa cell tumor. *World J Surg Oncol.* 2012;10:10-85.
10. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent Granulosa Cell Tumor of the Ovary 37 Years after Initial Diagnosis: A Case Report and Review of the Literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60(3):484-488.
11. Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2011;122:242-245.

12. Lee YK, Park NH, Kim JW, Song Y-S, Kang S-B, Lee H-P. Characteristics of recurrence in adult-type granulosa cell tumor. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:642-647.
13. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: A retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol*. 2009;20:158-163.
14. Sun HD, Lin H, Jao MS, Wang KL, Liou WS, Hung YC, et al. A long-term follow-up study of 176 cases with adult-type ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2012;124:244-249.
15. Pautier P, Gutierrez-Bonnaire M, Rey A, Sillet-Bach I, Chevreau C, Kerbrat P, et al. Combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin for the treatment of advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2008; 18:446-52 21.
16. Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, et al. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol*. 2010; 119:285-290.
17. Mangili G, Sigismondi C, Frigerio L, Candiani M, Savarese A, Giorda G, et al. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary: A MITO-9 retrospective study. *Gynecol Oncol*. 2013;130:38-42.
18. Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol*. 2009;113:86-90.
19. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2006;103:31-34.
20. Iyibozkurt AC, Topuz S, Gungor F, Akhan SE, Demirci F, Salihoglu Y, et al. Factors affecting recurrence and disease-free survival in granulosa cell tumors of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31:667-671.
21. Al-Badawi IA, Brasher PM, Ghatage P, Nation JG, Schepansky A, Stuart GC. Postoperative chemotherapy in advanced ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:119-123.
22. Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging, and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:80-86.
23. Kuru O, Boyraz G, Uckan H, Erturk A, Gultekin M, Ozgul N, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary adult type granulosa cell tumor of the ovary: Can routine lymphadenectomy be omitted? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;219:70-73.
24. Ayhan A, Tuncer ZS, Tuncer R, Mercan R, Yuce K, Ayhan A. Granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological evaluation of 60 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1994;15:320-324.
25. Zhao D, Zhang Y, Ou Z, Zhang R, Zheng S, Li B. Characteristics, and treatment results of recurrence in adult-type granulosa cell tumor of ovary. *J Ovarian Res*. 2020;13:19.
26. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIg) consensus review for ovarian sex cord-stromal tumors. *Internat J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):S42-S47.
27. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Ovarian cancer (Version 1. 2023) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.

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: Enero – Marzo 1923

Para el 15 de enero de 1923 se publica en el año XXX el número 1 de la Gaceta Médica de Caracas. Nos encontramos una revisión del Dr. JM Romero Sierra intitulada “Estudio histológico de una neoplasia”, uno de los primeros artículos estructurados que se dedican a la especialidad de Anatomía Patológica. Está basado en el análisis de una pieza quirúrgica de una placenta. Evalúa tanto macroscópica como microscópicamente el espécimen. Describe el aspecto y la alternancia de áreas blanquecinas y oscuras en su superficie. Encuentra elementos de tejido conectivo en su celularidad, con presencia de elementos vasculares, masa “protoplasmáticas” y hemorragia. Describen la vellosidades coriales placentarias y la “masa plasmodial” alrededor de estas estructuras. Describen que estas células muestran agrandamiento y agrupación de células de aspecto tumoral. Describen el diagnóstico como Corioepitelioma, con los sinónimos de placentoma maligno, deciduoma maligno, epitelioma corioplacentario, epitelioma corial o tumor placentario y sarcoma coriocelular. Esta misma entidad en la actualidad se denomina Coriocarcinoma. Se discuten en este artículo las

consideraciones sobre este tumor que describen Gustave Roussy (Figura 1) y R Leroux en su libro *Diagnostic des Tumeurs*. Lo describen como un tumor desarrollado en la mujer a partir de restos placentarios. Los dividen en los localizados en el útero y los extrauterinos o viscerales.

Gustave Roussy fue un médico neuropatólogo Suizo-francés quien trabajó como interno con los neurólogos Pierre Marie y Joseph Jules Dejerine. En 1907 obtuvo su doctorado en la Universidad de París, para el año 1925 fue designado como profesor de Anatomía Patológica en la Facultad de Medicina. En 1933 fue nombrado decano y en 1937 rector de la facultad de medicina de la universidad. Sus investigaciones sobre el papel del tálamo y el sistema nervioso autónomo de dieron un gran nivel en la medicina e investigación de Francia. Estuvo a la orden del Ejército francés durante la Primera Guerra Mundial y publicó sobre sus experiencias con heridas relacionadas con la batalla. Además sobre los traumas psicológicos y neuropsicológicos como consecuencia de la guerra.

En 1926 junto a Gabrielle Charlotte Lévy, publicó un artículo en el que describía a 7 pacientes con distasia arreflexiva hereditaria, conocida luego como síndrome de Roussy-Lévy. Esta es una enfermedad del sistema nervioso periférico, causada por una mutación en uno de dos genes de la mielina. En su última etapa profesional, Roussy se interesó por el estudio y tratamiento del cáncer, llegando a ser director del Institut du

ORCID: 0000-0002-3455-5894

Cancer en 1930. Hoy en el suburbio parisino de Villejuif se encuentra el Instituto Gustave-Roussy, una organización privada dedicada a la oncología, como un homenaje a su aporte a los patrones morfológicos y el estudio de los factores pronósticos en la patología oncológica (1).



Figura 1. Dr. Gustave Roussy (1874-1948).

El número 2 se publica el 31 de enero del año 1923, en el cual encontramos la relación estadística de las intervenciones quirúrgicas de parte de la Cátedra de clínica quirúrgica de la Escuela de Medicina de la Universidad Central de Venezuela en el Hospital Vargas de Caracas. Para 1922 se practicaron en total 271 intervenciones, de las cuales 153 se realizaron en la sección aséptica y 118 en la sección séptica del pabellón de cirugía. Con una mortalidad general de 8,85 %, siendo 5,53 % de la llamada mortalidad patológica y mortalidad operatoria de 3,32 %. El consolidado entre 1914 y 1922, fueron en total 2 152 intervenciones (2).

El tercer número de la Gaceta Médica de Caracas presenta el tema sobre “Oportunidad operatoria en la apendicitis aguda” a cargo del Dr. S Córdoba. Se inicia con la determinación de la importancia de contener la evolución clínica del cuadro a partir de la decisión de indicar

un oportuno tratamiento quirúrgico. Surge la discusión entre los llamados intervencionistas y los contemporizadores tal como lo planteó Reginald Firtz en 1886.

Reginald Heber Fitz (Figura 2), de Chelsea Massachusetts, nacido en el año 1843, quien egresó como médico en 1868 en la Universidad de Harvard. Se destacó como instructor de anatomía patológica entre 1870-1873. Para el año 1886, realiza la publicación más importante de su carrera, denominada “Inflamación perforante del apéndice vermiforme, con especial referencia a su diagnóstico precoz y tratamiento”. Por ser innovador, este artículo proporcionó el análisis de 466 casos de trastornos abdominales que habían sido diagnosticados previamente de diversas formas y mostró que todos involucraban un apéndice patológico. Fue quien introdujo el término apendicitis, ya que anteriormente se habían utilizado docenas de nombres para lo que se pensaba que era una variedad de enfermedades de múltiple etiología y hasta localización (3).

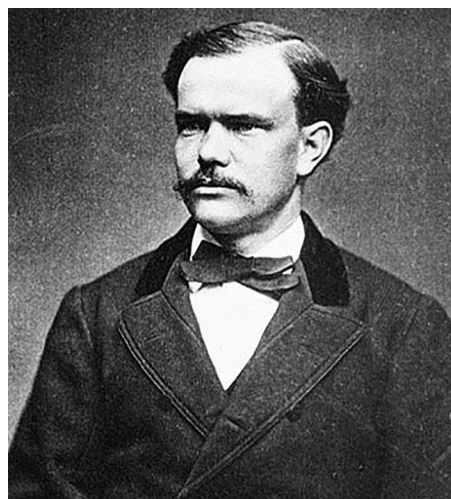


Figura 2. Reginald Heber Fitz (1843-1913).

El 28 de febrero se publica en número 4, en él todavía encontramos trabajos del Tercer Congreso Venezolano de Medicina realizado en Valencia en junio de 1921. Se observa un interesante trabajo denominado “Nosología del Estado Táchira”, escrito por el Dr. Carlos J Bello. Presenta el tema

en dos partes, una denominada Enfermedades cosmopolitas y otra Enfermedades parasitarias. Este número trata el primer grupo de patologías como primer Capítulo. En el listado de patologías para introducir el tema, se enumeran la Fiebre tifoidea, tifus exantémico que no existe en el Táchira según el artículo, Viruela que se registró hasta 1918, Sarampión con antecedente de una severa epidemia en 1916 y otras como escarlatina, varicela, coqueluche, difteria, gripa, parotiditis epidémica, peste bubónica y lepra como patología reemergente que muestra importantes signos de convertirse en problema social de salud pública en la época.

A propósito de la Lepra, esta fue una de las primeras enfermedades descritas en el mundo antiguo, que inducía en su caracterización cambios estéticos por deformidad con manchas e induraciones cutáneas que asemejaban a la piel del león, esto se debe a la aparición de hipertrofia de las estructuras de las capas de la dermis e hipodermis. Ello en un principio motivó que se acuñara con el término de elefantiasis. Su carácter definitorio entonces como incurable, hizo que se realizaran en todo el mundo centros de aislamiento o leprocomios, que lejos de favorecer su curación, mantenían a los pacientes víctimas del alejamiento familiar, favoreciendo la depresión que agravaba las lesiones. Para 1874, el noruego Armauer Hansen, natural de Bergen, una región de alta endemicidad para la Lepra, descubrió el bacilo productor de la enfermedad y demostró de acuerdo a su hipótesis original que la enfermedad tenía una etiología infecciosa. Pero hasta ese momento, el modelo de transmisión no estaba claro. La duda es que no afectaba con la misma intensidad a todos los pacientes. En 1923 se demostró que había una reacción diferente entre las formas más graves o tipo lepromatosa y las formas más leves o formas tuberculoideas. El médico e investigador japonés Kensuke Mitsuda (Figura 3) encontró la explicación que dio la respuesta a un problema que no había podido ser resuelto. Mitsuda procedió a trabajar con pacientes que presentaban las formas más graves de la enfermedad (lepromatosas) y los que cursaban con las más benignas (tuberculoide) y tomó como controles personas normales y pacientes que habían permanecido en los leprocomios, sin que se hubieran contagiado con la enfermedad. Preparó una suspensión de

bacilos de Hansen tomados de lepromas, la cual fue esterilizada en calor controlado con aditivo de ácido fénico. Procedió a inyectar 0,05 mL de la preparación por vía intradérmica, y pasados 21 días observó que la reacción era negativa en los pacientes de la forma lepromatosa, con formación de una pequeña área de edema en la zona de inyección, sin formación de eritema o pápula. Al evaluar a los pacientes normales, quienes no se contagiaban y a los que tenían de la forma tuberculoide, la reacción mostró una mayor intensidad.

Este ensayo sirvió en parte para aclarar el por qué algunos pacientes adquirían la enfermedad y otros no. En aquellas personas con muy pocas defensas inmunológicas contra el bacilo de Hansen, se presentaba un contagio fácil, con desarrollo de formas clínicas graves. En contraposición los que mantenían mayor resistencia inmunológica, se presentaban las formas más benignas. El resto de la población mostraba excelente capacidad de defensa inmune y no presentaba contagio. En este estudio la distribución fue de 20 % con presentación severa, llamada forma maligna y el restante 80 % con formas clínicas leves, llamadas benignas (4).



Figura 3. Dr. Kensuke Mitsuda (1876 – 1964).

El número 5 del 15 de marzo de 1923 se edita iniciando con una revisión de los “Abscesos hepáticos” por el Dr. Luis Razetti, quien registra un total de 21 casos intervenidos desde 1914 en el Hospital Vargas de Caracas. Sin embargo, manifiesta que el Dr. Pablo Acosta Ortíz (Figura 4) en 18 años presenta una experiencia de haber intervenido 428 casos de Absceso hepático amebiano. Interviene el Dr. Domingo Luciani para opinar que tras el uso de la Emetina, se inició un descenso significativo de los casos.

El Dr. Pablo Acosta Ortíz nació en Barquisimeto el 21 de marzo de 1864, donde vivió toda su infancia y adolescencia hasta 1895 cuando decide estudiar medicina en la Universidad de Caracas, sus padres fueron el abogado Pablo Acosta y Doña Benigna Ortiz. Se graduó de médico a los 21 años, con formación tanto médica como quirúrgica.

Para el año 1887 fue a París para ser discípulo del célebre cirujano Le Dentu, considerado un precursor mundial de la cirugía cardiovascular. En París vuelve a cursar la carrera de medicina, egresando con mención de honor el 27 de noviembre de 1892. En Venezuela hizo gala de su formación con un gran maestro de la medicina y desde su regreso se convirtió en un referente para las nuevas generaciones de médicos venezolanos (5).



Figura 4. Dr. Pablo Acosta Ortíz (1864-1914).

Para el último día de marzo sale el número 5 del año XXX de la Gaceta Médica de Caracas. El principal trabajo presentado se titula “El cáncer del seno y la operación de Halsted”. El Dr. Luis Razetti explica que se realizó exitosamente este procedimiento que incluye “la extirpación en un solo bloque la mama, el tejido célula-adiposo periglandular, las aponeurosis y los músculos pectorales y todos los plexos y ganglios linfáticos y la grasa axilar”. Justifica la intervención para evitar la generalización de la neoplasia, eliminando los tejidos que sirven de asiento a la proliferación del tumor. La recidiva pasó del 76 % en 1865, antes de esta técnica operatoria al 29 % en 1904 al instaurar el procedimiento quirúrgico de Halsted.

William Stewart Halsted, fue un médico estadounidense que ha sido considerado como uno de los pioneros de la cirugía moderna. Nace en Nueva York en 1852. Entre 1876 y 1877 realizó un internado de cirugía en el Hospital Bellevue, egresando con el título de Doctor en Medicina en la Universidad de Columbia. Fue un precursor de la técnica quirúrgica que ha fundamentado el desarrollo de la cirugía moderna, llevando a la sistematización de procedimientos para varias cirugías, entre ellas de tiroides y paratiroides, cáncer de mama, hernia y sistema vascular, e introdujo nuevos materiales de sutura, los procedimientos de asepsia y los principios de hemostasia. Fue también un precursor de la teoría sobre la progresión del cáncer, tomando como modelo la cirugía del cáncer de mama, convirtiéndose en un pionero de la cirugía oncológica en el siglo XX. Esta teoría halstediana, que ha tenido una gran influencia en la forma de entender y tratar el cáncer. Esta teoría explica que la enfermedad se desarrolla por etapas, siendo en la primera en la que el cáncer se desarrolla en el entorno local sobre el órgano en el que se inicia. En una segunda etapa, llamada loco-regional, se produce una invasión a los ganglios linfáticos regionales, en donde circula el drenaje de la circulación linfática del tumor. En la tercera y última etapa, llamada sistémica, ocurre la diseminación del cáncer por el torrente sanguíneo a los órganos a distancia, desarrollando el estadio de metástasis (6).

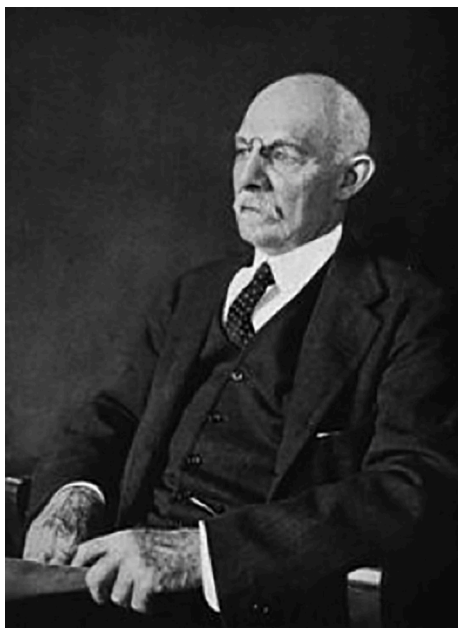


Figura 5. Dr. William Stewart Halsted (1852-1922).

características incluyen el poder penetrar los tejidos, posee una velocidad uniforme, la energía se refleja en las interfaces entre tejidos de distinta densidad y ello facilita observar las estructuras internas del corazón. En adelante se describen los hallazgos de las diferentes estructuras (7).



Figura 6. Cardenal José Humberto Quintero (1902-1984).

Hace 50 años: Enero – Marzo de 1973

Para el año LXXXI de la revista, en los números 1 y 2 de la edición, la Gaceta Médica de Caracas reseña la entrega del Premio Bienal de la Fundación José Gregorio Hernández en ceremonia Solemne celebrada en el Paraninfo del Palacio de Las Academias. El señor Cardenal José Humberto Quintero (Figura 6), Arzobispo de Caracas, hizo entrega del Premio a los Drs. CA Mackelt y Julio Borges Iturriza por sus trabajos científicos “El diagnóstico de laboratorio de la toxoplasmosis” y Las encefalitis agudas”. Presentes en la ceremonia el señor Ministro de Educación Enrique Pérez Olivares, entre otras personalidades.

El Dr. José R Lozano W escribe un trabajo de “Ecocardiografía diagnóstica”. Describe que se trata de un método diagnóstico incruento que se utiliza para medir posiciones y movimientos normales o anormales. Se utilizó inicialmente como el “sonar” de los grandes buques en la segunda guerra mundial. Consiste en ondas sonoras con una frecuencia mayor a los veinte mil ciclos por segundo y en ecocardiografías diagnóstica se utilizan ondas sonoras de dos a cinco millones de ciclos por segundo. Otras

Hace 25 años: Enero– Marzo de 1998

El número 1 de enero a marzo de 1998 trae una publicación intitulada “Bicentenario de la Vacuna antivariólica de Jenner” presentada por el Dr. José Esparza Bracho (Figura 7), actual Miembro Correspondiente Extranjero de nuestra Academia y eminente investigador internacional venezolano, acompañado por el Dr. Francisco Kerdel Vegas, Individuo de Número recientemente fallecido. En conmemoración a los 200 años de la vacunación antivariólica, introducida por el médico inglés Edward Jenner, nacido en 1749, se destaca la importancia de su contribución a producir un control a una de las consideradas peores plagas en la historia. Destacan la capacidad de Jenner de recabar la información de experiencias y conocimientos llevados a la experimentación y hacer divulgación con una aceptación progresiva por los médicos e investigadores. Parte de esta información describe que por muchos siglos se sabía de sus patrones de aparición y su capacidad de no repetir

sugería una “inmunidad protectora”. Así se llegó a la “variolización” consistente en inoculación directa de material infectado de viruela con curso clínico leve. El propio Jenner fue sometido a este procedimiento a los 8 años, siendo introducido en nuestro país en 1769, por el médico canario Juan Perdomo.

Se lee la historia de cómo Jenner dio valor a la observación según la cual las ordeñadoras recibían una “vacuna” al contaminarse con las ubres infectadas de la vaca, posterior a lo cual nunca resultaron infectadas. Bajo esta premisa realizó una prueba en un niño de 8 años, inoculando pus de lesiones de las manos de una ordeñadora, produciéndole una infección leve. Luego inoculó a los dos meses de nuevo al niño con material de pus, observando ya una resistencia a la enfermedad. De esta forma se inició la distribución masiva de la formulación ya descrita como “vacuna”. Los autores describen la travesía de distribución de la vacuna por inoculación a niños huérfanos que venían en la expedición ordenada por el Rey Carlos IV de España. Esta expedición fue comandada por Francisco Javier de Balmis y Berenger, la cual llega primero a Puerto Rico y de allí viene a Venezuela, entrando por Puerto Cabello. Sin embargo, dos años antes ya había sido aplicada esta vacuna por el médico Alfonzo Ruíz Romero. Destacan que para ese momento la viruela había sido controlada en Venezuela, siendo el último caso informado en 1962 y el último en América fue descrito en 1971 en Brasil (8).



Figura 7. Dr. José Esparza Bracho.

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(1):1-16
2. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(2):17-32
3. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(3):33-48
4. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(4):49-64
5. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(5):65-80
6. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(6):81-96
7. Gaceta Médica de Caracas. 1973;81(1-2):1-85
8. Gaceta Médica de Caracas. 1998;106(1):1-150

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

PRESENTACIÓN DE LAS EXPERIENCIAS PROFESIONALES DEL DR. IGOR F. PALACIOS, MIEMBRO CORRESPONDIENTE EXTRANJERO, COMO PRECURSOR INTERNACIONAL DE LA CIRUGÍA INTERVENCIONISTA

El jueves 19 de enero de 2023 en Sesión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina celebrada en forma virtual a través de la Plataforma Zoom, se realizó un homenaje a la trayectoria profesional del Dr. Igor F Palacios (Figura 1), Miembro Correspondiente Extranjero. Su conferencia se intituló “Mi legado como cardiólogo intervencionista en el Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard”.

El propio Dr. Palacios se encargó de describir la evolución de su carrera profesional: “Nací en Caracas, Venezuela. Recibí mi título de Médico Cirujano con honores de Magna Cum Laude en 1969 de la Universidad Central de Venezuela, Caracas. Estudié en la Escuela Primaria Gran

Colombia y el bachillerato en el Liceo Andrés Bello de Caracas.

Como médico egresé de la Escuela de Medicina José María Vargas de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. De allí realicé el Internado en el Hospital Universitario de Caracas y la Residencia de Cardiología en la Unidad de cardiología en el mismo Hospital Universitario de Caracas. Obtuve el *Clinical and Research Fellow* en el Massachusetts General Hospital de la Harvard Medical School. Completé mi entrenamiento inicial en el Hospital Clínico Universitario de Caracas, antes de mudarme al Massachusetts General Hospital en febrero de 1974. En 1990 fui nombrado Director del programa de Cardiología Intervencionista del Massachusetts General Hospital, cargos que mantuve hasta julio de 2020. En el momento actual soy Director de Cardiología Intervencionista Emeritus del Massachusetts General Hospital (MGH) y Profesor de Medicina de la Universidad de Harvard en Boston.

Mis actividades profesionales se invierten proporcionalmente entre la atención clínica ambulatoria, los procedimientos de cateterismo complejos e innovadores, la investigación y como ex director de dos programas de becas, *Interventional Fellowship* y *Structural Disease*.

La práctica ambulatoria y hospitalaria incluye una amplia variedad de enfermedades

ORCID: 0000-0002-3455-5894

cardíacas, incluida la evaluación y el tratamiento de procedimientos intervencionistas complejos. Particularmente en mi práctica hay un gran número de pacientes remitidos para consideración de procedimientos valvulares percutáneos y cierre transcáteter de comunicaciones intracardíacas.

Soy reconocido internacionalmente como un experto en el mundo de la Cardiología Intervencionista y como un pionero en el desarrollo del intervencionismo percutáneo para el tratamiento de pacientes con enfermedades estructurales del corazón.

Como resultado de mi investigación y participación en estudios clínicos he publicado extensamente más de 427 artículos y 31 capítulos en libros.

Soy miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de Cardiología Intervencionista (SOLACI) y de la Sociedad de Cardiología Intervencionista Igor Palacios en el MGH y el Baylor College of Medicine”.



Figura 1. Dr. Igor F. Palacios.

FORO: “CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER EMBARAZADA”

JUEVES 02 DE FEBRERO DE 2023.

Conferencia 1: Cáncer de mama y embarazo. Visión del Cirujano Oncólogo.

Ponente: Dra. Yazmin Velásquez (Figura 2)

Resumen

El cáncer durante el embarazo es raro, con aproximadamente 1:1 000 embarazos complicados por cáncer materno, de los cuales el cáncer de mama es el más frecuente. Es probable que la incidencia aumente debido a las tendencias de retrasar el embarazo a una edad materna más avanzada. El diagnóstico y tratamiento de mujeres con cáncer durante el embarazo requiere un equipo multidisciplinario de profesionales con experiencia en atención oncológica y obstétrica óptima.

El término cáncer de mama asociado al embarazo se refiere a el cáncer diagnosticado durante el embarazo o en el primer año posterior a el parto.

No se han identificado factores de riesgo específicos para cáncer de mama asociado al embarazo, ya que se encuentran factores de riesgo genéticos y ambientales similares en el cáncer de mama ajustado por edad en la población general. El diagnóstico y el tratamiento plantean problemas de manejo particulares, ya que tanto el resultado materno como el fetal deben considerarse en términos de ambos.

El diagnóstico es difícil debido a los cambios fisiológicos de la mama que ocurren durante el embarazo, que incluyen hipertrofia, congestión, nodularidad y secreción, hay retraso en el diagnóstico, se diagnostican en estadios avanzados y tienen peor pronóstico, la presentación típica es una masa palpable e indolora y secreción por el pezón. Las decisiones terapéuticas deben individualizarse, teniendo en cuenta la edad gestacional momento del diagnóstico, el estadio de la enfermedad y las preferencias de la paciente y los familiares.



Figura 2. Dra. Yazmin Velásquez.

Conferencia 2: Cáncer de mama y embarazo: Visión del oncólogo médico

Ponente: Dra. Jishar Andreina Delgado Herrera

Resumen

El cáncer de mama durante el embarazo es un evento poco frecuente que se presenta durante la gestación o 1 año posterior al parto. Representa del 0,2 % al 3,8 % de todos los tumores que ocurren en el período de la gestación o lactancia con una relación de 1/3 000 embarazos, siendo la edad promedio de 33 años. La presentación clínica más frecuente al menos en el 90 % de los casos es una masa palpable; con respecto al diagnóstico, el estudio de primera elección es el ultrasonido mamario con sensibilidad de 100 % permitiendo realizar biopsia guiada. Posteriormente la mamografía con una sensibilidad de 68 %-90 % con el objetivo de determinar tamaño o enfermedad en mama contralateral. La estadificación se realiza con Rx de tórax c/protección abdominal, ultrasonido hepático y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de columna sin contraste. La histología más

frecuente es el carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado con mayor expresión de receptores hormonales negativos, y aproximadamente el 30 % son HER2-positivos. Las indicaciones de quimioterapia sistémica son las mismas que en pacientes con cáncer de mama no embarazada, aunque la quimioterapia no debe administrarse en ningún momento durante el primer trimestre del embarazo. El régimen terapéutico de elección son las antraciclinas, teniendo como resultados recién nacidos sanos. Los taxanos aún con información limitada, se recomienda la administración semanal (dosis densa), contraindicándose el trastuzumab por oligo o anhidramnios, además de insuficiencia renal fetal. La terapia endocrina se encuentra contraindicada en vista de riesgos de malformaciones congénitas y los anti-PD1, anti-PDL1 Y ANTI-CTLA-4, por restricción del crecimiento intrauterino. Se concluye que la quimioterapia en el 2do y 3er trimestre es segura con un riesgo de malformaciones congénitas parecido a la población general.

Conferencia 3: Cáncer de mama en embarazadas, Uso de radiaciones para diagnóstico y terapia. ¿Es posible?

Ponente: Dra. Aisa Josefina Manzo Porras (Figura 3).

Resumen

Inicialmente se revisará el daño de las radiaciones ionizantes a nivel fetal y se demostrará la evidencia del uso de radiaciones en pacientes embarazadas. Se revisará la evidencia del uso de isótopos radiactivos en el diagnóstico de pacientes embarazadas con cáncer de mama, tales como la técnica del Ganglio Centinela y si se pueden indicar estudios de extensión como gamma grama óseo o PET-CT. Además, se presentará la evidencia que corrobore si dentro de las modalidades terapéuticas, la Radioterapia externa tiene indicación formal en estas pacientes, durante el embarazo o eventualmente se espera que la paciente salga de su embarazo y finalmente si la radioterapia intraoperatoria pudiera estar indicada.



Figura 3. Dra. Aisa Josefina Manzo Porras.

las glifozinas y las incretino-miméticas al igual que los inhibidores de sus peptidasas. Especial referencia se hace al efecto de la disminución del peso corporal.



Figura 4. Dr. José Luis Cevallos.

**SIMPOSIO “SÍNDROME METABÓLICO”.
PARTE I**

JUEVES 9 DE FEBRERO DE 2023

Conferencia 1: Síndrome metabólico: Obesidad, diabetes, dislipidemia e hipertensión.

Ponente: Dr. José Luis Cevallos (Figura 4).

Resumen

Se analizan los componentes del Síndrome Metabólico (SM). Su prevalencia mundial y en Venezuela. Se realiza un recuento histórico de la obesidad, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Seguidamente una descripción del origen y evolución conceptual del pasado y presente del SM. Se enumeran los factores que lo definen en base a la evaluación antropométrica y de química sanguínea, además de sus bases fisiopatológicas. Hay una mención de la terapia actual y la evolución de los fármacos utilizados para el SM, tales como

Conferencia 2: Síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares: “la tormenta perfecta”.

Ponente: Dr. Eduardo Morales Briceño (Figura 5).

Resumen

El Síndrome Metabólico, es un síndrome crónico, no infeccioso, caracterizado clínicamente por un grupo de factores de riesgo vascular que incluyen la obesidad abdominal, y particularmente la visceral, la resistencia a la insulina, la hipertensión, metabolismo alterado de la glucosa y dislipidemia. Estos factores de riesgo son debidos a un estado proinflamatorio, protrombótico, estrés oxidativo, disfunción hemodinámica e isquemia que se superponen en los pacientes dismetabólicos.

Se señala la importancia de esta condición, debido a la alta prevalencia en los países

occidentales y en nuestro país, con un aumento en todas las edades, aunque significativamente mayor en los de mayor edad, está estrechamente ligado a la obesidad, con un elevado riesgo de enfermedad coronaria prematura, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. Predice diabetes mellitus y un aumento de la mortalidad general, y a menudo no es reconocido por los pacientes portadores y sus médicos, y cuando lo es su tratamiento agresivo reduce el riesgo de complicaciones fatales.

Se describe su patogenia y fisiopatología, y se establece la asociación con la apnea obstructiva del sueño (OSA), la cual agrava la disfunción metabólica con implicaciones clínicas, durante cada episodio de desaturación debido a estimulación simpática. Se menciona también que los pacientes con síndrome metabólico tienen un riesgo aumentado de fibrilación auricular, emergiendo la alteración de la homeostasis del calcio y la disfunción mitocondrial como un substrato arritmogénico tanto en pacientes como en modelos animales.

Se hace énfasis en expandir el concepto de la prevención, ya que a pesar de las innovaciones farmacológicas y estrategias terapéuticas en Cardiología, se ha permanecido en el manejo y control de los factores de riesgo tradicionales, sin considerar la importancia de otros factores envueltos en el proceso de la enfermedad.

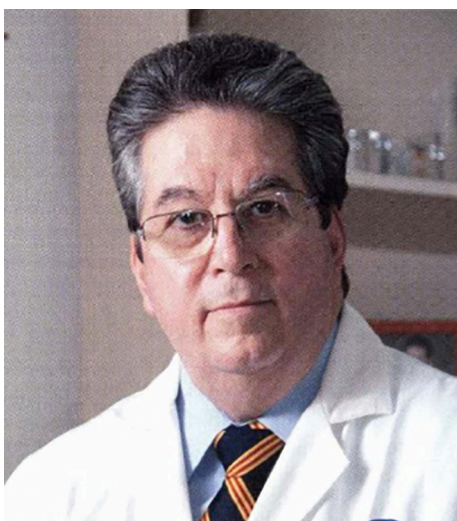


Figura 5. Dr. Eduardo Morales Briceño.

SIMPOSIO “SÍNDROME METABÓLICO”. PARTE II

JUEVES 16 DE FEBRERO DE 2023

Conferencia 1: Enfermedad hepática grasa no alcohólica en el Síndrome Metabólico.

Ponente: Dr. José Ramón Poleo (Figura 6).

Resumen

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) se define como la presencia de esteatosis en un 5 % o más de las células hepáticas evidenciada por histología o imagenología en ausencia de causas secundarias para causar acumulación grasa hepática tales como el abuso de las bebidas alcohólicas, la ingestión de medicamentos capaces de provocar esteatosis (amiodarona, tamoxifeno, metotrexate y corticosteroides, entre otras), ciertas condiciones patológicas (hepatitis C genotipo 3, enfermedad de Wilson, lipodistrofia, abetalipoproteinemia, por ej.) .

La resistencia a la insulina, la presencia de diabetes tipo II y la obesidad se asocian con frecuencia a la EHGNA, la cual forma parte del Síndrome Metabólico.

La biopsia hepática es el método más preciso para determinar el grado de afectación hepática en la EHGNA. Sin embargo, la biopsia hepática en el estudio de la EHGNA no se indica tanto como antes, por la aparición de métodos no invasivos de laboratorio y de imágenes que evitan los riesgos del procedimiento.

La historia natural de la EHGNA comprende aproximadamente un 74 % con esteatosis simple, que generalmente tiene una evolución estable, y un 26 % de casos que evolucionan a esteatohepatitis, de los cuales un 25 %-35 % evolucionará a estadios más avanzado con progresión de la fibrosis hepática a cirrosis en un 9 %- 20 % de ellos.

La presencia de niveles elevados de aminotransferasas es la causa más frecuente que lleva al paciente con EHGNA a consulta médica, ya que sus síntomas en sus etapas iniciales no existen, con molestias leves en HD, decaimiento y astenia en pocos casos. La existencia de fibrosis

hepática y cirrosis, expresión de la progresión de la enfermedad, puede ser responsable de manifestaciones como sangramiento variceal, ascitis, peritonitis espontánea y hepatocarcinoma, complicación más grave de la enfermedad.

En esta presentación se discuten generalidades de la enfermedad, su epidemiología, fisiopatológica, diagnóstico y tratamientos actuales.



Figura 6. Dr. José Ramón Poleo.

Conferencia 2: Tratamiento del Síndrome Metabólico.

Ponente: Dra. Maritza Durán (Figura 7)

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) comprende un conjunto de factores de riesgo que al asociarse aumentan el riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular. En los últimos años ha cobrado gran importancia su asociación con otras comorbilidades tales como el hígado graso no

alcohólico, los trastornos del sueño, del tracto reproductivo y la enfermedad microvascular. No está claro aún, si el Síndrome Metabólico debe ser tratado como un todo o enfocado en cada uno de sus componentes.

El tratamiento primario para el SM es la agresiva modificación del estilo de vida, basado en las causas subyacentes como lo son el sobrepeso/obesidad y la inactividad física.

Si los factores de riesgo cardiovascular persisten, a pesar de la modificación del estilo de vida, estos deberían ser tratados individualmente. El concentrar los efectos terapéuticos en tratar el exceso de adiposidad y de resistencia a la insulina, podría ser la estrategia más exitosa para alcanzar las metas.

La importancia de la disminución de peso, en la progresión del SM ha sido evaluada en estudios, como el CARDIA, que demostró en un seguimiento durante 15 años, de jóvenes entre 18 y 30 años, que el aumento del índice de masa corporal estaba asociado con progresión de los componentes del síndrome metabólico. Entre los diferentes patrones dietético, la dieta mediterránea tiene mayor evidencia en el tratamiento del SM. Para lograr alcanzar la pérdida de peso, además de dieta y ejercicio existen estrategias farmacológicas entre las cuales se encuentran los análogos de GLP1 y los agonistas duales de GIP y de GLP1 que además de la disminución de peso tienen efectos favorables sobre diferentes componentes del continuo metabólico.

En el SM van a interactuar factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. La identificación de dichos factores genéticos proporcionará nuevos blancos terapéuticos. Además de tratar los factores de riesgo clásicos como hipertensión arterial, la dislipidemia, y la disglucemia, hoy en día se está investigando otros blancos como lo son la metabolómica, la proteómica, la microbiota intestinal y el estado inflamatorio.

A pesar de las críticas a las que ha sido sometido el concepto de Síndrome Metabólico, el mismo ha sido útil para identificar subgrupos de individuos en alto riesgo en los cuales poder intervenir.



Figura 7. Dra. Maritza Durán.

**FORO “ESTADO ACTUAL DE LOS
TRASPLANTES DE ÓRGANOS”
JUEVES 23 DE FEBRERO DE 2023**

**Conferencia 1: Estado Actual de Trasplante renal
en Venezuela.**

**Ponente: Dr. David Ernesto Rafael Arana García
(Figura 8).**

Resumen

El 23 de diciembre de 1954 en Boston, se realiza el primer trasplante renal exitoso para luego el 28 de agosto de 1967 en el Hospital Universitario de Maracaibo, iniciar el recorrido de Venezuela en el mundo de los trasplantes. La periodización de la actividad del trasplante renal está comprendida en cuatro cohortes, entre 1967-1969 primer período, el segundo entre 1970-1991, el tercer período 1992-2003 y el cuarto desde el año 2004-2022. La cifra de pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 para el 2022 es de 6 809, de los cuales se puede estimar que entre el 20 % al 60 % pueden ser posibles candidatos a trasplante renal, lo cual va a depender de factores como su tiempo en diálisis, condición cardiovascular, ausencia de neoplasia activa y la disponibilidad de un donante vivo relacionado compatible, actualmente no hay actividad de procura renal de donante fallecido. El registro y análisis de la data en relación con

donación, procura y trasplantes de órganos ha sido reconocida en el mundo, permitiendo la planificación y distribución de recursos de forma oportuna, justa y eficiente a los pacientes en esta condición.

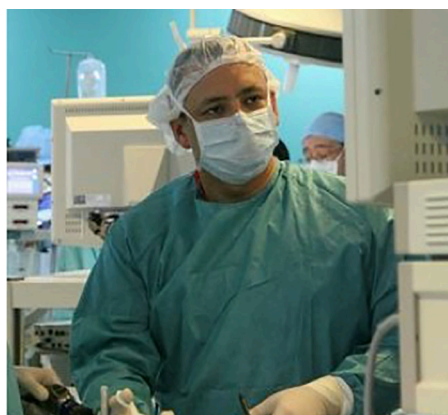


Figura 8. Dr. David Ernesto Rafael Arana García .

**Conferencia 2: Situación actual del trasplante
hepático en Venezuela.**

**Ponente: Dr. Pedro Augusto Rivas Vetencourt
(Figura 9).**

Resumen

El trasplante de hígado empezó en Venezuela en 1989 en el Hospital Universitario de Maracaibo y luego, en 1992 se realizó en el Hospital Vargas en la ciudad de Caracas. Ambos equipos trabajaron en el contexto de carencias importantes organizacionales que generaron la suspensión de ambos programas. En 1997 a través de una iniciativa de los líderes de los trasplantes en el país se funda la Organización Nacional de Trasplantes de Venezuela, una ONG sin fines de lucro que llevó adelante el Sistema de Procura de Órganos y Tejidos (SPOT), presidido por el Dr. Pedro Rivas desde su fundación hasta el año 2014. Durante ese período se generaron el mayor número de donantes cadavéricos y trasplantes de órganos y tejidos de toda la historia médica de Venezuela.

En el 2000 se redactaron las normas de autorización y certificación para los Centros de Trasplantes y se aprueba a Policlínica Metropolitana como un Centro autorizado para el trasplante de riñón e hígado, liderado por el Dr. Pedro Rivas en hígado y el Dr. José Benchimol y el Dr. Carlos Rodríguez Márquez en riñón.

Del 2002 a la fecha se han realizado más de 120 trasplantes de hígado, adultos y niños y más de 600 trasplantes de riñón tanto de donante de cadáver como de donante vivo. En el año 2005 se realiza en Policlínica Metropolitana el trasplante hepático pediátrico de vivo a vivo y en el año 2008 se realiza el primer trasplante de adultos de vivo a vivo en toda la historia médica venezolana.

El Programa Metropolitano de Trasplante de Hígado funcionó con el financiamiento del Estado, hasta el año 2015.

En la actualidad, debido a la suspensión del SPOT por parte del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), los trasplantes de hígado sólo se realizan de donante vivo relacionado tal como lo describe la Ley aprobada en el año 2016. Y los pacientes deben cubrir sus gastos los cuales son comparables a los centros de trasplantes de países vecinos realizados en las ciudades de Bogotá, Sao Paulo o Buenos Aires.



Figura 9. Dr. Pedro Augusto Rivas Vetencourt.

Conferencia 3: Situación Actual del Trasplante de Córnea en Venezuela.

Ponente: Dr. Oscar Vicente Beaujon Balbi (Figura 10).

Resumen

El trasplante de córnea tiene como objetivo restaurar la transparencia y poder refractivo de la córnea. Se mantiene como el procedimiento de trasplante más frecuente y se describe un 95 % de éxito a los 5 años. Esta alta sobrevivencia se atribuye a su condición de ser avascular y de privilegio inmunológico. El desarrollo de nuevas tecnologías y métodos para la obtención, preparación y mantenimiento del tejido corneal, así como el control de calidad en los distintos bancos de tejidos, ha incrementado la oferta de tejidos alta viabilidad. Nuevas técnicas quirúrgicas, con procedimientos que buscan sustituir ya sea en forma parcial o total han incidido positivamente en el éxito y una notable disminución de las complicaciones. Sin embargo, para que exista un programa efectivo de trasplante corneal se debe contar con un sistema de banco de ojos efectivo, de calidad y un número suficiente de centros quirúrgicos con cirujanos capacitados.

En la actualidad, en Venezuela existe el Banco de Ojos Central que se encarga de obtener y procesar córneas de donantes con muerte encefálica o de instituciones públicas y posteriormente distribuirlos a los centros de trasplante autorizados en hospitales públicos, por medio de un listado único dependiente de Fundavene. Desde la creación del Banco de Ojos Central de Venezuela hubo un incremento sostenido de trasplantes hasta el año 2012 y desde allí se ha notado una disminución progresiva. La pandemia afectó considerablemente el programa. Para la fecha, se observa un aumento considerable en el número de cirugías realizadas en los dos primeros meses del 2023, con la reactivación de algunos centros de trasplante de instituciones públicas. Es importante recalcar, que la oferta de tejido no es suficiente para la demanda nacional y que hasta la fecha no se ha logrado instaurar banco de ojos privados ni centros de trasplantes en instituciones privadas y aquellos que han logrado ser resueltos en ese medio lo han realizado con la obtención de tejido proveniente del exterior.



Figura 10. Dr. Oscar Vicente Beaujon Balbi.

SESIÓN SOLEMNE Y “CONFERENCIA MULTIFACÉTICA DR. BEATO JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ: UN SER CABAL CONTRARIADO”, CON MOTIVO DE LA CREACIÓN DE LA CÁTEDRA LIBRE CON SU NOMBRE POR LA ASOCIACIÓN DE EGRESADOS Y AMIGOS DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA (UCV).

En Sesión Solemne celebrada el jueves 2 de marzo de 2023 en el Paraninfo del Palacio de La Academias en modalidad presencial y virtual por la plataforma Zoom, se realizó la “Conferencia multifacética Dr. Beato José Gregorio Hernández: un ser cabal contrariado”, con motivo de la creación de la cátedra libre “José Gregorio Hernández” por la Asociación de Egresados y Amigos de la Universidad Central de Venezuela.

Se inicia con el Himno Nacional de la República Bolivariana de Venezuela seguido de palabras de Bienvenida de la Dra. Isis Nezer de Landaeta. Presidenta de la Academia Nacional de Medicina.

Se procede a la presentación del Programa y de la agenda del día, a cargo del Dr. Marco Sorgi, Secretario Académico. Para la introducción del Acto le corresponde tomar la palabra al Profesor Carmelo Cariello, Presidente de la Asociación de Egresados y Amigos de la UCV. Seguidamente la primera ponencia estuvo a cargo del Profesor Carlos Ortiz, Filósofo, Editor y Profesor de las

Escuelas de Letras y de Historia de la UCV, intitulada “José Gregorio Hernández: Tres almas”. En esta disertación el Prof. Ortiz describe la evolución de la personalidad del Beato a través del análisis de su archivo epistolar, por ser autor del Libro “Santa Palabra”.

Terminada la presentación del Profesor Carlos Ortiz, el Dr. Enrique López-Loyo (Figura 11) Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina y Profesor de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Escuela José María Vargas de la UCV, presentó la ponencia “José Gregorio Hernández, El Académico”. Entre otras afirmaciones, el Dr. López-Loyo manifestó: “En su desempeño profesional fue un fiel alumno de la Escuela Francesa por su dedicación a la atención sobre la cama del enfermo, analizando su situación clínica y dándole valor a su entorno social y sus precariedades, por lo tanto, fue un precursor de lo que se conoció cien y más años después, estrategia de Atención Primaria de Salud.

A él siempre se le atribuyó ser portador de una virtud milagrosa, porque en sus manos a un mismo paciente le podía evaluar un perfil hematológico completo incluyendo frotis de sangre periférica, identificar la etiología infecciosa o parasitaria, realizar citología y biopsias para descartar probabilidad de neoplasias. Siendo un apóstol del principio básico del ejercicio médico, coincidente con la norma cristiana por ser compasivo, generar una rápida empatía o ponerse siempre en el lugar de los otros, acompañando su sufrimiento. Ello lo llevó a irradiar la paz y el sosiego que los pacientes necesitaban en momentos de angustia y tribulación”.

Seguidamente el Cardenal Baltazar Enrique Porras Cardozo, arzobispo Metropolitano de la Arquidiócesis de Caracas, describió en un discurso memorable “José Gregorio Hernández y la Contrariedad” el análisis de las múltiples facetas del Beato venezolano. Entre otras afirmaciones destacó: “Pero el centro vital de toda la existencia del Dr. Hernández Cisneros fue su espiritualidad e inquietud religiosa que lo llevó a cultivarla de muchas formas. Asiduo en la oración personal, la participación en la eucaristía casi diaria, la pertenencia a varias de las cofradías de la época, la atención a los necesitados fue la manera de involucrarse como laico en el cultivo de su fe católica. Lector empedernido de autores como los místicos españoles y las obras que le

recomendaban sus directores espirituales, entre los que sobresalió el arzobispo Juan Bautista Castro. En varias oportunidades intentó ingresar a la vida religiosa contemplativa y al sacerdocio, sin éxito. Al final, siguiendo el consejo del arzobispo se dedicó por completo a la medicina como la vocación en la que podía encontrarle sentido pleno a su vida”.

Paracerrar con un Epílogo de las intervenciones, el Dr. Ángel G Hernández, Miembro de la Junta Directiva de la Asociación de Egresados y Amigos de la UCV, realizó una aproximación de sus diferentes perfiles que se expusieron para dar esa visión multidimensional del Dr. José Gregorio Hernández.

Al cumplirse la agenda, la Presidenta procedió a dar por concluida la Sesión.



Figura 11. El Dr. Enrique López-Loyo pronuncia su disertación desde el Púlpito de Santo Tomás, en el Paraninfo del Palacio de Las Academias.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN Y JURAMENTACIÓN DEL DR. ADERITO DE SOUSA FONTES COMO MIEMBRO CORRESPONDIENTE NACIONAL PARA OCUPAR EL PUESTO NÚMERO 46.

El jueves 09 de marzo de 2023 se celebró a través de forma mixta presencial y por plataforma

Zoom, una Sesión Extraordinaria con el objeto de realizar la presentación del Trabajo de Incorporación y juramentación del Dr. Aderito de Sousa Fontes (Figura 12) como Miembro Correspondiente Nacional para ocupar el Puesto número 46.

El Secretario Académico procedió a dar apertura a la sesión con 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 “Valoración diagnóstica correlativa de los Papilomas Rinosinuales a través de una Escala de Índice de Sospecha”.

A continuación, el Dr. De Sousa Montes procedió a la Presentación de su trabajo destacando que como objetivo de buscó evaluar la utilidad de una Escala de Índice de Sospecha (EIS) basada en la correlación de hallazgos endoscópicos, imagenológicos e histopatológicos comúnmente observados en los papilomas rinosinuales (PRS) para su diagnóstico anticipado y oportuno. Para ello, se evaluaron las características clínicas, hallazgos endoscópicos, radiológicos e histopatológicos comunes en 103 pacientes con PRS, que fueron considerados como criterios clínicos decisivos para la formulación de una EIS. Como resultado encontraron que el 77 % de los pacientes eran masculinos y 23 % (n=29) femeninos. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 9 y los 80 años. Todos los pacientes fueron evaluados endoscópica, imagenológicamente con tomografías computarizadas (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) con contraste e histopatológicamente y los resultados fueron correlacionados minuciosamente. Por otra parte, todos los pacientes presentaron endoscópicamente lesiones nasales de aspecto polipoideo y en el 91 % se registraron imágenes tomográficas de opacificación coincidentes con el hallazgo endoscópico. La erosión de paredes óseas y la Hiperostosis focal fueron observadas en los estudios tomográficos en el 84 % y el 79 % de los casos respectivamente. La RMN con contraste reveló imágenes con patrón contorneado cerebriforme en la morfología de las neoplasias en el 86 % de los casos. Los niveles de sensibilidad y valores predictivos positivos registrados en la correlación de estudios endoscópicos e imagenológicos observados en

los pacientes con PRS, señalaron valores de probabilidad y fiabilidad diagnóstica con una media global promedio del 90 %. El análisis de los niveles comparativos de contingencia, precisión diagnóstica y significancia estadística de la EIS, apoyada en la correlación de los hallazgos endoscópicos e imagenológicos, arrojaron excelentes resultados que respaldan su confiabilidad como herramienta de investigación en la labor diagnóstica de los PRS confirmados histopatológicamente. En su conclusión manifestó que el establecimiento de un alto índice de sospecha a través de la EIS cuantitativa

propuesta, aumenta significativamente las probabilidades de un diagnóstico oportuno de una neoplasia nasosinusal, en la que los PRS están incluidos.

Una vez terminada la presentación el recipiendario recibió una serie de preguntas de parte de los Académicos, las cuales fueron contestadas satisfactoriamente.

La Presidenta clausuró el acto invitando a un vino de honor ofrecido por el Dr. Aderito de Sousa Fontes y su familia.



Figura 12. El Dr. Aderito de Sousa Fontes rodeado de izquierda a derecha por los Académicos Doctores Lilia Cruz, Tesorera de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina; Isis Nezer de Landaeta, Presidenta; Enrique López-Loyo, Expresidente 2020-2022 y Marco Sorgi Venturoni, Secretario Académico.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

**Sesión ordinaria del jueves 26 de enero
de 2023**

Preside: Dra. Isis nezer de Landaeta

**Conferencia: Terapia por trasplante de células
madre Hematopoyéticas para el tratamiento de la
enfermedad Mucopolisacaridosis tipo IIIC**

**Ponente: Dr. Rafael Andrés Badell-Grau (Figura
13). Bioquímica, Cardiff University, 2015. Master
en Biociencias, Desarrollo de fármaco para el
tratamiento de enfermedades neurodegenerativas,
Cardiff University, 2016 PH D en Biociencias,
Cardiff University, 2020. Posdoctoral Fellow,
Universidad de California, San Diego, USA.**

Resumen

La Mucopolisacaridosis III tipo C (MPSIIIC) es una enfermedad infantil neurodegenerativa por depósito lisosomal (LSD), caracterizada

por la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs), y causada por la pérdida de la función de la proteína transmembrana lisosomal Heparan α -glucosaminida-N-acetiltransferasa (HGSNAT). El paciente con MPSIIIC presenta síntomas, tales como, incumplimiento de los parámetros normales del desarrollo, pérdida de células neuronales, pérdida de la función motora, y finalmente, la muerte por causa de la neurodegeneración.

Otra enfermedad LSD debida al mal funcionamiento de una proteína transmembrana lisosomal es la cistinosis. El laboratorio de Dra. Cherqui, ha demostrado que el trasplante de células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) puede curarla. El mecanismo utilizado en este caso involucra la transferencia lisosomal de macrófagos derivados de HSPC a células afectadas, a través de nanotubos de tunelización.

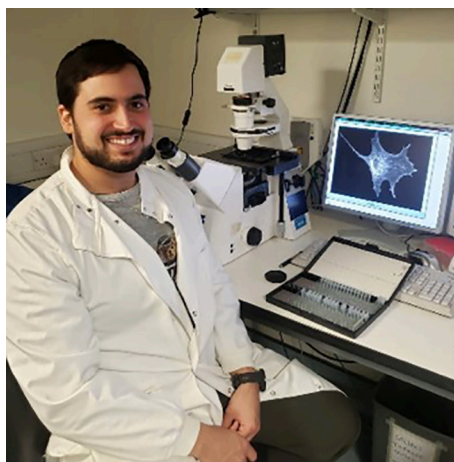


Figura 13. Dr. Rafael Andrés Badell-Grau.