



GACETA MEDICA

DE CARACAS

Fundada el 13 de marzo de 1893

por el

DR. LUIS RAZETTI

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



VOLUMEN 131 - N° 2

Abril - Junio 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 2

Abril-Junio 2023

Í N D I C E

EDITORIAL

Los retos de la educación virtual en las Ciencias de la Salud
Enrique Santiago López-Loyo 261

CARTA AL EDITOR

Papel de la Gaceta Médica de Caracas en la producción científica sobre la COVID-19
Edwin Gustavo Estrada Araoz 265

ARTÍCULOS ORIGINALES

Indicadores de salud bucal maternos y partos prematuros con bajo peso al nacer: un estudio de casos y controles en un hospital urbano
Aldo Téllez-Girón Valdez, Miriam Alejandra Veras-Hernández, Irene Aurora Espinosa-de Santillana, Toshio Kubodera-Ito, Taurino Amilcar Sosa-Velasco, Gabriel Canseco-Prado, Gladys Remigia Acuña-González, Martha Mendoza-Rodríguez, Salvador Eduardo Lucas-Rincón, Carlo Eduardo Medina-Solís 268

Efecto de las aplicaciones educativas estructuradas móviles en el manejo del autocuidado en pacientes con diabetes mellitus
Devangga Darma Karingga, Ferry Efendi, Retno Indarwati, Angeline Bushy 278

Factores asociados con el comportamiento de autogestión entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Fadli, Nursalam, Nilawati Uly, Ratnasari Iskandar, Haeril Amir, Andi Sastria Ahmad 287

Prueba de validez y confiabilidad del Cuestionario de diagnóstico de dispepsia funcional de Roma IV (R4-FDDQ) en la población de Indonesia
Muhammad Muhibbuddin Hilmy Asari, Hanif Ardiansyah Sulistya, Pudji Lestari, Muhammad Miftahussurur 293

Características demográficas, clínicas y factores psicosociales asociados al cortisol salival como biomarcador de estrés en niños con leucemia
Idyatul Hasanah, Nursalam Nursalam, Ilya Krisnana, Yuni Sufyanti Arief, Nuzul Qur'aniatie, Zikrul Haikal, Siti Zuraida Muhsinin, Tita Rohita 301

Determinantes de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus en los centros de salud comunitarios de Mangasa y Tamamaung en Makassar
Miranda Claudya Baso, Andi Zulkifli, Wahiduddin, Ridwan Amiruddin, Syamsiar S Russeng, Ridwan Mochtar Thaha 312

Factores de riesgo en la incidencia de la tuberculosis en Tinambung, Indonesia
Basrun Anccunk, Arsunan Arsin, Ridwan Amiruddin, A. Zulkifli Abdullah, Suriah, Apik Indarty Moedjiono 321

Vitamina D y función fagocítica en pacientes con sepsis: un estudio transversal
Jimmi Lihartanadi, Deshinta Putri Mulya, Rizka Humardewyanti 329

Características diagnósticas de la peritonitis postoperatoria en la sepsis abdominal Ihor Shevchuk, Mykola Droniak, Volodymyr Pylypchuk, Roman Kuzenko, Yuri Tsizhma	336
Estado emocional de los estudiantes universitarios al retorno a las clases presenciales Edwin Gustavo Estrada-Araoz, Néstor Antonio Gallegos Ramos, Jimmy Nelson Parichua Peralta	345
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica en el manejo integral del paciente con COVID-19 José Luis Estela-Zape, Iris Lamar Zarama Tobar, Pedro Antonio Calero Saa, Wilmer Arley Criollo López	354
Revisión Sistemática del Instrumento de Resiliencia Hospitalaria: ¿Se adapta a la Era de la Disrupción? Nurmala Sari, Andi Indahwaty Sidin, Syahrir Andi Pasinringi	365
La disbiosis en la aparición y progresión de la periodontitis: una revisión de la literatura Cynthia Jazmín Herrera-Cruz, Carlo Eduardo Medina-Solís, América Patricia Pontigo-Loyola, José de Jesús Navarrete-Hernández, Blanca Silvia González-López, Gladys Acuña-González, María de Lourdes Márquez-Corona	381
CASOS CLÍNICOS	
Meningoencefalitis criptocócica en paciente VIH/SIDA coinfectado con tuberculosis. Reporte de un caso Hendy Wirantara, Musofa Rusli, Muhammad Vitanata Arfijanto, Bramantono Bramantono	387
Melanoma primario de clítoris. Reporte de un caso. ¿Qué sabemos actualmente de los melanomas? Mikhael Karim Chidiak Tawil, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Fabiola Bolívar, Maritza Lobaina Carrillo	397
Síndrome nefrótico temprano postvacunación para SARS-CoV-2 con Pfizer – BioNTech en paciente con bisalbuminemia Jaime Arturo Dulce, Gustavo Aroca Martínez, Riguey Mercado Marchena, Yohana Mantilla Morales, Daniel Herrera Martínez, Raúl García Tolosa	407
Cirugía endoscópica transesfenoidal y colgajo nasoseptal de haddad de quistes de la hendidura de rathke Muhammad Fadjr Perkasa	414
Correlaciones electrocardiográficas agudas tras el trasplante cardíaco en un paciente obeso con miocardio no compactado: reporte de caso Francisco Antônio da Cunha-Ferreira, Fernando Augusto Alves da Costa, José Ramón Lanz-Luces, Augusto Antonio Gómez Ocando, José Daniel Lanz-Souquet	420
Enfermedad de Crohn con afectación perianal: reporte de caso María Vanessa Rocano Cueva, Luis Gabriel Tigsí Mendoza, Paola Verónica Orellana Bernal	427
PERSPECTIVAS	
Bioética en salud pública: propuesta de la digievolución Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada	434
HISTORIA Y BIOGRAFÍAS	
Otorrinolaringólogos miembros de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Datos biográficos María José Zamora Santil	449
VARIOS	
Aviso de Sillones de Individuo de Número vacantes y lapso de postulaciones	468
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	469
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	474

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. 2

April-June 2023

I N D E X

EDITORIAL

The challenges of virtual education in the Health Sciences
Enrique Santiago Lopez-Loyo 261

LETTER TO THE EDITOR

Role of the Gaceta Medica de Caracas in scientific production on COVID-19
Edwin Gustavo Estrada-Araoz 265

ORIGINAL ARTICLES

Maternal oral health indicators and preterm deliveries with low birth weight: A case-control study in an urban hospital
Aldo Tellez-Giron Valdez, Miriam Alejandra Veras-Hernandez, Irene Aurora Espinosa-de Santillana, Toshio Kubodera-Ito, Taurino Amilcar Sosa-Velasco, Gabriel Canseco-Prado, Gladys Remigia Acuna-Gonzalez, Martha Mendoza-Rodriguez, Salvador Eduardo Lucas-Rincon, Carlo Eduardo Medina-Solis 268

Effect of mobile structured educational applications on self-care management in diabetes mellitus patients
Devangga Darma Karingga, Ferry Efendi, Retno Indarwati, Angeline Bushy 278

Factors Associated with Self-Management Behaviour among Type 2 Diabetes Mellitus Patients
Fadli, Nursalam, Nilawati Uly, Ratnasari Iskandar, Haeril Amir, Andi Sastria Ahmad 287

Validity and Reliability Test of Rome IV Functional Dyspepsia Diagnostic Questionnaire (R4-FDDQ) on Indonesian Population
Muhammad Muhibbuddin Hilmy Asari, Hanif Ardiansyah Sulistya, Pudji Lestari, Muhammad Miftahussurur 293

Demographic, clinical characteristics and psychosocial factors associated with salivary cortisol as a stress biomarker in children with leukemia
Idyatul Hasanah, Nursalam Nursalam, Ilya Krisnana, Yuni Sufyanti Arief, Nuzul Qur'aniatie, Zikrul Haikal, Siti Zuraida Muhsinin, Tita Rohita 301

Determinants of Complications in Patients with Diabetes Mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers in Makassar
Miranda Claudya Baso, Andi Zulkifli, Wahiduddin, Ridwan Amiruddin, Syamsiar S Russeng, Ridwan Mochtar Thaha 312

Risk factors on incidence of tuberculosis in Tinambung, Indonesia
Basrun Ancunc, Arsunan Arsin, Ridwan Amiruddin, A. Zulkifli Abdullah, Suriah, Apik Indarty Moedjiono 321

Vitamin D and Phagocytic Function in Patients with Sepsis: A Cross-Sectional Study
Jimmi Lihartanadi, Deshinta Putri Mulya, Rizka Humardewayanti 329

Postoperative peritonitis diagnosis features in abdominal sepsis Ihor Shevchuk, Mykola Droniak, Volodymyr Pylypchuk, Roman Kuzenko, Yurii Tsizhma	336
Emotional state of university students upon return to face-to-face classes Edwin Gustavo Estrada Araoz, Nestor Antonio Gallegos Ramos, Jimmy Nelson Paricahua Peralta	345
REVIEW ARTICLES	
Respiratory physiotherapy and mechanical ventilation in the comprehensive management of patients with COVID-19 Jose Luis Estela-Zape, Iris Lamar Zarama Tobar, Pedro Antonio Calero Saa, Wilmer Arley Criollo Lopez	354
Systematic Review of Hospital Resilience Instrument: Does it Fit to face the Disruption Era? Nurmala Sari, Andi Indahwati Sidin, Syahrir Andi Pasinringi	365
Dysbiosis in the onset and progression of periodontitis: A literature review Cynthia Jazmin Herrera-Cruz, Carlo Eduardo Medina-Solis, America Patricia Pontigo-Loyola, Jose de Jesus Navarrete-Hernandez, Blanca Silvia Gonzalez-Lopez, Gladys Acuña-Gonzalez, Maria de Lourdes Marquez-Coronan	381
CLINICAL CASES	
Cryptococcal Meningoencephalitis in HIV/AIDS Patient Coinfected with Tuberculosis. Case Report Hendy Wirantara, Musofa Rusli, Muhammad Vitanata Arfijanto, Bramantono Bramantono	387
Primary melanoma of the clitoris. Report of a case. What do we currently know about melanomas? Mikhael Karim Chidiak Tawil, Franco J. Calderaro Di Ruggiero, Fabiola Bolivar, Maritza Lobaina Carrillo	397
Early nephrotic syndrome after vaccination for SARS-CoV-2 with Pfizer – BioNTech in a patient with bisalbuminemia Jaime Arturo Dulce, Gustavo Aroca Martinez, Rigüey Mercado Marchena, Yohana Mantilla Morales, Daniel Herrera Martinez, Raul García Tolosa	407
Endoscopic transsphenoidal surgery and haddad nasoseptal flap of rathke’s cleft cysts Muhammad Fadjar Perkasa	414
Acute electrocardiographic correlates post heart transplant in a non-compacted myocardium obese patient: A case report Francisco Antonio da Cunha-Ferreira, Fernando Augusto Alves da Costa, Jose Ramon Lanz-Luces, Augusto Antonio Gomez Ocando, Jose Daniel Lanz-Souquett	420
Crohn's disease with perianal affectionation: Case report Maria Vanessa Rocano Cueva, Luis Gabriel Tigsi Mendoza, Paola Veronica Orellana Bernal	427
PERSPECTIVES	
Public health bioethics: Digievolution proposal Jeiv Gomez, Carlos Cabrera Lozada	434
HISTORY AND BIOGRAPHIES	
Otolaryngologists’ members of the National Academy of Medicine of Venezuela. Biographical data Maria Jose Zamora Santil	449
VARIOUS	
Vacancy Notice of Chairs for Individuals of Number and Applications Period	468
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	469
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	474

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2022-2024

Presidente: Dra. Isis Nézer de Landaeta

Vicepresidente: Dr. Huníades Urbina-Medina

Secretario: Dr. Marco Sorgi Venturoni

Tesorero: Dra. Lilia Cruz de Montbrun

Bibliotecario: Dr. Guillermo Colmenares Arreaza

Individuos de Número

Sillón I:	Dra. Aixa Müller de Soyano	Sillón XXI:	Dra. Claudia Blandenier de Suárez
Sillón II	Dr. Miguel José Saade Aure	Sillón XXII:	Dr. Huníades Urbina-Medina
Sillón III	Dr. Marco Sorgi Venturoni	Sillón XXIII:	Dr. José A. O'Daly Carbonell
Sillón IV:	Dr. Rafael Muci Mendoza	Sillón XXIV:	Vacante
Sillón V:	Vacante	Sillón XXV:	Dr. Felipe Martín Piñate
Sillón VI:	Dr. Saúl Krivoy	Sillón XXVI:	Dr. Claudio Aoün Soulie
Sillón VII:	Dr. Guillermo Colmenares A	Sillón XXVII:	Dr. Mauricio Goihman Yahr
Sillón VIII:	Vacante	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Dr. Otto Rodríguez Armas	Sillón XXIX:	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. Omar Reyes Morales
Dr. Francisco Alejandro Rísquez
Dra. Ingrid Rivera
Dr. Jesús Rodríguez Ramírez
Dr. Germán Rojas Loyola
Dr. Jesús Romero Guarecuco
Dr. Rafael Romero Reverón
Dr. Tomás José Sanabria Borjas
Dr. Daniel Sánchez
Dr. Herbert Stegemann
Dr. Joselit Torres
Dra. María Yanes Herrera

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

Editor en jefe (Editor in Chief)

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

Editor Gerente (Senior Editor)

Dra. Anita Stern de Israel (UCV, Venezuela)

Editores Honorarios (Honorary Editors in Chief)

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

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

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

Editores Asociados (Associate Editors)

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

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

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

Dr. Gustavo Aroca (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. Franco Calderaro di Ruggiero (ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA, Clínica Razetti, Venezuela)

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

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

Dr. Mariano Fernández (UCV, Venezuela)

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

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

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

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

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

Dr. José Parra (Universidad de Guadalajara, México)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editores Ejecutivos (Executive Guest Editors)

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

Editores de Sección (Section Editors)

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

Editores Asistentes (Assistant Editors)

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

Comisiones Científicas para el bienio 2022-2024

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

COMISIÓN DE CREDENCIALES

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

Presidente: Oscar Beaujon Rubín

Secretario: Pedro Faneite Antique

1. COMISIÓN DE MEDICINA GENERAL Y ESPECIALIDADES MÉDICAS

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

2. COMISIÓN DE CIRUGÍA, ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

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

Presidente: José Manuel De Abreu

Secretario: Franco Calderaro Di Ruggiero

Comisiones Científicas para el bienio 2022-2024

3. COMISIÓN DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

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

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

Presidente: Enriqueta Sileo

Secretario: Germán Rojas Loyola

4. COMISIÓN DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

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

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

Presidente: Saúl Kizer

Secretario: Franco Calderaro Di Ruggiero

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

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

clementaa2@gmail.com
jose.esparza5@live.com
marianofernandez@ucv.ve
chenofra@gmail.com
marinogonzalez@gmail.com
davidloboker@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
jofeole@hotmail.com
saulpena09@gmail.com
oreyesmorales@gmail.com
danielsanchez24@yahoo.com
hstegema@gmail.com
jayabur@gmail.com
cridan2009@hotmail.com

Comisiones Científicas para el bienio 2022-2024

6. COMISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS

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

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

7. COMISIÓN DE BIOÉTICA Y PRAXIS MÉDICA

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

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

8. CULTURA Y HUMANISMO

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

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

Presidente: Myriam Marcano

Secretario: Carlos Rojas Malpica

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

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

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

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

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

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

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

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

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

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

EDITORIALES

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

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

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

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

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

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

NORMAS PARA LOS AUTORES

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

ACTUALIDADES TERAPÉUTICAS

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

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

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

COMUNICACIONES BREVES

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

BIOÉTICA

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

EL MÉDICO Y LA LEY

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

NOTICIAS Y CARTAS AL EDITOR

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

artículos originales, reuniendo lo siguiente:

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

Presentación del manuscrito

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

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

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

editorseniorgmc@gmail.com

astern88@gmail.com

editorenjefegmc@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

Los retos de la educación virtual en las Ciencias de la Salud

Enrique Santiago López-Loyo

El desarrollo de las profesiones con progresiva evolución tecnológica ha llevado de forma paralela a la aplicación de estrategias de educación virtual, siendo las Ciencias de la Salud una de las pioneras en explorar esta modalidad que garantiza la ruptura de barreras geográficas, la simultaneidad del proceso y la interactividad en tiempo real. En la formación básica se mantienen las asignaturas prácticas, entendiendo que en lo que atañe a la formación médica, se produce una convergencia de elementos de ciencia y arte. La primera incluye fases experimentales de laboratorio o adecuación de procesos secuenciales, con pertinencia en la comprobación de fenómenos biológicos de carácter fisiológico o patológico, y el segundo aspecto del arte se fundamenta en la evaluación de variables semiológicas de integración en el examen clínico convencional. Las experiencias de realidad virtual han ido ganando terreno en la educación de las profesiones de la salud, porque tienen la posibilidad de dar herramientas al estudiante para experimentar y lograr dominar situaciones, sin el riesgo de que

la vida del paciente se vea comprometida. Esto ofrece actividades de aprendizaje atractivas y sesiones de simulaciones interactivas. Por otra parte se acentúa la importancia de la aplicación de pruebas piloto, calcular los recursos de tiempo suficientes, la realización de las pruebas básicas y la activación de la búsqueda de intercambio de experiencias entre los participantes antes de la implementación final. Este modelo ha sido el aplicado en los protocolos que se realizan en procedimientos quirúrgicos de precisión, con la ejecución humana de robots en cirugías mínimamente invasivas, luego de una curva de aprendizaje supervisado de destrezas de motilidad de alta complejidad (1).

El estudio tradicional de la Anatomía en la enseñanza para estudiantes de la medicina se realiza sobre cadáveres, sin embargo, se identifican en las últimas décadas dificultades y limitaciones, asociadas a la disponibilidad cada vez menor, a las consideraciones éticas y a los costos de mantenimiento de estos cadáveres. Además hay una tendencia a disminuir las horas de enseñanza de la anatomía macroscópica, con una orientación a reforzar los aspectos de aplicación clínica. Es cada vez más frecuente el uso de dispositivos virtuales y de realidad aumentada que permiten que el aprendizaje se produzca a través de experiencias prácticas de inmersión. Un estudio comparó estos métodos con la utilización de aplicaciones en tabletas, tomando como ejemplo el estudio de la anatomía craneal en un grupo de estudiantes. Al registrar

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

las percepciones de cada grupo no se identificaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, los métodos de realidad virtual presentaron efectos colaterales de cefalea, mareos y visión borrosa. No obstante a todo esto, estas técnicas, permiten masificar estos estudios y promueven la participación e interactividad de los alumnos, ya que los aproxima a actividades de realidad virtual tan en boga por el uso de videojuegos electrónicos. Otros avances en el estudio de la anatomía lo constituyen la salas de amplificación virtual con interactividad por posibilidad de ampliaciones e identificación de relaciones anatómicas de órganos con efecto tridimensional, con la ventaja de una exposición nula a los vapores de formalina, los cuales pueden tener efecto nocivo en quienes presentan antecedentes atópicos o de hipersensibilidad (2).

También se ha analizado cual es el impacto del uso de laboratorios tanto tradicionales como virtuales en las Asignaturas de Ciencias Básicas universitarias de Ciencias de la Salud, tomando en cuenta variables como el nivel de satisfacción, el aumento de la motivación percibida y el aumento del rendimiento académico percibido. Realizando experimentos de laboratorio tanto de forma tradicional como virtual en diferentes asignaturas, estableciendo el grado de satisfacción y su impacto se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los laboratorios tradicionales en todas

las variables estudiadas. Esto ha comprobado que los estudiantes mostraron actitudes más positivas hacia los experimentos tradicionales ya que producen un aumento de la motivación de los estudiantes y el rendimiento percibido (3).

Quizá la limitación mayor para hacer realidad el que se impongan los estudios virtuales en los programas de formación de las ciencias de la salud, sea la brecha socioeconómica que existe entre países como la mayoría de nuestro subcontinente y aquellos desarrollados, los cuales estarán en capacidad de realizar las adecuaciones tecnológicas que le permitan simplificar los procedimientos docentes, como estrategias de formación de este recurso humano clave.

REFERENCIAS

1. Lie SS, Helle N, Sletteland NV, Vikman MD, Bonsaksen T. Implementation of Virtual Reality in Health Professions Education: Scoping Review. *JMIR Med Educ.* 2023;9: e41589.
2. Moro Ch, Štromberga Z, Raikos A, Stirling A. The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *American Association of Anatomists. Anat Sci Educ.* 2017;10:549-559.
3. Serrano-Pérez JJ, González-García L, Flacco N, Taberner-Cortés A, García-Arnandis I, Pérez-López G, et al. Traditional vs. virtual laboratories in health sciences education. *J Biol Education.* 2021;57(1).

The challenges of virtual education in the Health Sciences

Enrique Santiago Lopez-Loyo

The development of professions with progressive technological evolution has led in parallel to the application of virtual education strategies, with Health Sciences being one of the pioneers in exploring this modality that guarantees the breaking of geographical barriers, the simultaneity of the process, and interactivity in real-time. In basic training, practical subjects are maintained, understanding that in what concerns medical training, there is a convergence of elements of science and art. The first includes experimental laboratory phases or adaptation of sequential processes, with relevance in the verification of biological phenomena of a physiological or pathological nature, and the second aspect of the art is based on the evaluation of the integration of semiological variables in the conventional clinical examination. Virtual reality experiences have been gaining ground in the education of the health professions, because they have the possibility of giving the student tools to experiment and manage to master

situations, without the risk of the patient's life being compromised. This offers engaging learning activities and interactive simulation sessions. On the other hand, the importance of the application of pilot tests is accentuated, calculating sufficient time resources, carrying out basic tests, and activating the search for the exchange of experiences between the participants before the final implementation. This model has been applied in the protocols that are carried out in precision surgical procedures, with the human execution of robots in minimally invasive surgeries, after a supervised learning curve of highly complex motility skills (1).

The traditional study of Anatomy in the teaching of medical students is carried out on cadavers, however, difficulties and limitations have been identified in recent decades, associated with the decreasing availability, ethical considerations, and maintenance costs of these corpses. In addition, there is a tendency to reduce the teaching hours of gross anatomy, with an orientation to reinforce aspects of clinical application. The use of virtual and augmented reality devices that allow learning to occur through immersive practical experiences is increasingly frequent. A study compared these methods with the use of applications on tablets, taking as an example the study of cranial anatomy in a group of students. When registering the perceptions of each group, no statistically significant differences

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

were identified, however, the virtual reality methods presented side effects of headache, dizziness, and blurred vision. Notwithstanding all this, these techniques allow these studies to be massified and promote the participation and interactivity of students since it brings them closer to virtual reality activities so in vogue due to the use of electronic video games. Other advances in the study of anatomy are virtual magnification rooms with interactivity due to the possibility of enlargements and identification of anatomical relationships of organs with a three-dimensional effect, with the advantage of zero exposure to formalin vapors, which can have an effect harmful in those with a history of atopic or hypersensitivity (2).

It has also been analyzed what is the impact of the use of both traditional and virtual laboratories in the University Basic Sciences Subjects of Health Sciences, considering variables such as the level of satisfaction, the increase in perceived motivation, and the increase in performance. perceived academic. Carrying out laboratory experiments both traditionally and virtually on different subjects, establishing the degree of satisfaction and its impact, statistically significant differences were found in favor of traditional laboratories in all the variables studied. This

has proven that students showed more positive attitudes towards traditional experiments since they produce an increase in student motivation and perceived performance (3).

Perhaps the greatest limitation to making virtual studies a reality in health sciences training programs is the socioeconomic gap that exists between countries like most of our subcontinent and those developed, which will be able to make technological adjustments that allow you to simplify teaching procedures, as training strategies for this key human resource.

REFERENCES

1. Lie SS, Helle N, Sletteland NV, Vikman MD, Bonsaksen T. Implementation of Virtual Reality in Health Professions Education: Scoping Review. *JMIR Med Educ* 2023;9: e41589.
2. Moro Ch, Štromberga Z, Raikos A, Stirling A. The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *American Association of Anatomists. Anat Sci Educ.* 2017;10:549-559.
3. Serrano-Pérez JJ, González-García L, Flacco N, Taberner-Cortés A, García-Armandis I, Pérez-López G, et al. Traditional vs. virtual laboratories in health sciences education. *J Biol Education.* 2021;57(1).

Papel de la Gaceta Médica de Caracas en la producción científica sobre la COVID-19

Role of the Gaceta Medica de Caracas in scientific production on COVID-19

Edwin Gustavo Estrada-Araoz^{1a*}

RESUMEN

La producción científica hace referencia a aquella actividad primordial en el progreso de un país, ya que a través de ella se generan nuevos conocimientos, se desarrollan tecnologías y se brindan soluciones a los problemas que afectan a la sociedad. Ahora bien, para ofrecer respuestas a la emergencia sanitaria ocasionada por la pandemia, la comunidad científica incrementó su producción científica asociada a dicha temática. En el caso de la Gaceta Médica de Caracas, tuvo un papel importante a nivel regional e internacional en la producción científica, pues publicó 136 documentos con temas relacionados a la COVID-19 desde enero del año 2020 hasta el mes de abril de 2023. Los tipos de documentos más publicados fueron los artículos originales (57,4%), los artículos de revisión (18,4%), las editoriales (7,4%) y las introducciones (7,4%). Por lo expuesto, resulta importante que la revista continúe fomentando la participación de investigadores de diferentes latitudes del mundo mediante la publicación de los resultados de sus estudios, ya que cumple con estándares editoriales y actualmente se encuentra indizada en bases de datos de alto impacto.

Palabras clave: COVID-19, Gaceta Médica de Caracas, Producción científica.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.1>

ORCID ID: 0000-0003-4159-934X¹

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Perú

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

Recibido: 11 de diciembre 2023

Aceptado: 17 de abril 2023

SUMMARY

Scientific production refers to that essential activity in the progress of a country since through it new knowledge is generated, technologies are developed and solutions are provided to the problems that affect society. However, to offer responses to the health emergency caused by the pandemic, the scientific community increased its scientific production associated with this subject. Regarding the Gaceta Medica de Caracas, it played an important role at the regional and international level in scientific production, since it published 136 documents with topics related to COVID-19 from January 2020 to April 2023. The most published types of documents were original articles (57.4%), review articles (18.4%), editorials (7.4%), and introductions (7.4%). Therefore, the journal needs to continue to encourage researchers from around the world to publish the results of their studies, given its compliance with editorial standards and current indexing in high-impact databases.

Keywords: COVID-19, Gaceta Medica de Caracas, Scientific production.

Señor Editor

En diciembre del año 2019 se reportó en la ciudad de Wuhan (China) un brote de neumonía atípica originada por un nuevo coronavirus, al cual se le denominó SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. Debido a la rápida propagación por todo el mundo, al acelerado incremento de contagios y de número de víctimas mortales que ocasionaba, la Organización Mundial de la Salud (OMS) caracterizó a la

COVID-19 como pandemia (1). Desde entonces, se han reportado hasta la actualidad (abril del año 2023) un total de 6 897 025 muertes y 762 791 152 contagios a nivel mundial (2). Frente a este contexto adverso y preocupante, la investigación, a través de la producción científica, se convirtió en una actividad primordial para la creación de evidencias y la toma de decisiones, ya que la pandemia no solo tuvo implicaciones desde la dimensión sanitaria, sino también económica, educativa, social, cultural, etc. (3).

Actualmente, la producción científica hace referencia a aquella actividad primordial en el progreso de un país, porque a través de ella se generan nuevos conocimientos, se desarrollan tecnologías y se brindan soluciones a los problemas que afectan a la sociedad (4). Ahora bien, para ofrecer respuestas a la emergencia sanitaria ocasionada por la COVID-19, la comunidad científica incrementó su producción científica asociada a dicha temática (artículos originales, revisiones sistemáticas, notas científicas, artículos de conferencias, libros, capítulos de libro, cartas al editor y editoriales) en una variedad de campos, desde medicina y epidemiología hasta psicología y medio ambiente (5). No obstante, se tiene conocimiento que las investigaciones suelen tener mayor trascendencia, impacto, visibilidad, alcance y citas cuando son publicadas en revistas que cumplen con indicadores de calidad e impacto y se encuentran indizadas en bases de datos importantes y exigentes, como Scopus, Web of Science, PubMed o Scielo.

En el caso de la Gaceta Médica de Caracas, cumple con los estándares de calidad y en la actualidad está indizada en varias de las principales bases de datos reconocidas a nivel internacional como las de mayor impacto y alcance: Scopus (ID: 28006), Scielo y LILACS. En ese entender, muchos investigadores locales y de otras nacionalidades publicaron los hallazgos de sus trabajos de investigación relacionados con la COVID-19 en la mencionada revista, situación que amerita el reconocimiento y revalorización del esfuerzo y aporte científico que realizaron.

Por ello, se realizó una investigación de tipo bibliométrica retrospectiva para analizar los documentos publicados en la Gaceta Médica de Caracas desde enero del año 2020 hasta abril del año 2023. Para ello se accedió a la plataforma

SABER-UCV donde se encuentra alojada la revista y para identificar los documentos se utilizaron los siguientes descriptores: “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Coronavirus” y “Pandemia”. La información encontrada fue sistematizada a través del uso del programa Microsoft Excel de acuerdo con el tipo e idioma del documento, año de su publicación y país de donde provenían los autores.

De los 606 documentos publicados en la Gaceta Médica de Caracas desde el año 2020 hasta el mes de abril de 2023, 136 abordaron temáticas relacionadas con la COVID-19, de los cuales el 57,4 % eran artículos originales, el 18,4 % artículos de revisión, el 7,4 % editoriales, el 7,4 % introducciones, el 2,9 % casos clínicos, también el 2,9 % perspectivas, el 2,2 % escenarios, el 0,7 % varios y también el 0,7 % historias de la Filosofía de la Medicina. Asimismo, se observa que en el año 2023 se han publicado 9 documentos acerca de la COVID-19, cantidad inferior a lo publicado en el año 2022 (67 documentos), 2021 (22 documentos) y 2020 (38 documentos). Por otro lado, se determinó que el idioma predominante de los documentos publicados fue el inglés (61 %) seguido del español (39 %), situación que se torna una fortaleza de la revista.

Respecto a los principales países de donde proceden todos los autores que publicaron sobre la COVID-19 en la Gaceta Médica de Caracas, en la Figura 1 se observa que el 33,6 % eran de Indonesia, el 32,4 % de Venezuela, el 19,5 % de Colombia, el 2,9 % de Ecuador, el 1,8 % de Honduras, el 1,4 % de República Checa, el 1,1 % de Chile, mientras que el 7,2 % restante provenían de países ubicados en los diferentes continentes. Ello sería un indicador de que la Gaceta Médica de Caracas está incrementando su visibilidad e impacto internacional.

En conclusión, se puede afirmar que la Gaceta Médica de Caracas tuvo un papel importante a nivel regional e internacional en la producción científica, pues publicó desde el inicio de la pandemia una cantidad significativa de diversos documentos con temáticas relacionadas con la comprensión de la COVID-19, e incluso, se publicaron 2 números especiales enfocados en la pandemia. Asimismo, los tipos de documentos más publicados fueron los artículos originales, artículos de revisión, editoriales e introducciones. Por otro lado, se identificó que

Tabla 1
Producción científica por año y tipo de documento publicado

Tipo de documento	2020		2021		2022		2023		Total	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Editorial	3	2,2	2	1,5	4	2,9	1	0,7	10	7,4
Introducción	0	0,0	0	0,0	10	7,4	0	0,0	10	7,4
Artículo original	25	18,4	7	5,1	41	30,1	5	3,7	78	57,4
Artículo de revisión	8	5,9	9	6,6	6	4,4	2	1,5	25	18,4
Caso clínico	1	0,7	1	0,7	1	0,7	1	0,7	4	2,9
Varios	1	0,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Historia de la Filosofía de la Medicina	0	0,0	1	0,7	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Perspectivas	0	0,0	2	1,5	2	1,5	0	0,0	4	2,9
Escenarios	0	0,0	0	0,0	3	2,2	0	0,0	3	2,2
Total	38		22		67		9		136	



Figura 1. Procedencia de los autores que publicaron documentos sobre la COVID-19 en la Gaceta Médica Venezolana.

los autores que publicaron documentos sobre la COVID-19 procedían principalmente de Indonesia, Venezuela y Colombia. En ese orden de ideas, resulta importante continuar fomentando la participación de investigadores de diferentes latitudes del mundo mediante la publicación de los resultados de sus estudios en la Gaceta Médica de Caracas, la cual cumple con estándares editoriales y actualmente se encuentra indizada en bases de datos de alto impacto.

Referencias bibliográficas

1. 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.

2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization. 2023. Disponible en <https://covid19.who.int/>

3. Estrada E, Gallegos N, Paredes Y, Quispe R, Córdova F. Satisfacción de los estudiantes peruanos con las clases virtuales durante la pandemia COVID-19. *Rev Univer Soc.* 2022;14(S6):678-685.

4. Mamani O. Actitud hacia la investigación y su importancia en la elección de la modalidad de tesis para optar el título profesional. *RCCS.* 2011;4(1):22-27.

5. Casado-Aranda L, Sánchez J, Viedma-Del-Jesús M. Analysis of the scientific production of the effect of COVID-19 on the environment: A bibliometric study. *Environ Res.* 2021;193:110416.

Indicadores de salud bucal maternos y partos prematuros con bajo peso al nacer: un estudio de casos y controles en un hospital urbano

Maternal oral health indicators and preterm deliveries with low birth weight:
A case-control study in an urban hospital

Aldo Téllez-Girón Valdez^{1,a}, Miriam Alejandra Veras-Hernández^{2,a}, Irene Aurora Espinosa-de Santillana^{3,b}, Toshio Kubodera-Ito^{4,c}, Taurino Amilcar Sosa-Velasco^{5,d}, Gabriel Canseco-Prado^{6,a}, Gladys Remigia Acuña-González^{7,e}, Martha Mendoza-Rodríguez^{8,a}, Salvador Eduardo Lucas-Rincón^{9,a}, Carlo Eduardo Medina-Solís^{10,a,c}

RESUMEN

Objetivo: Analizar la asociación de indicadores de salud bucal de embarazadas con partos prematuros con bajo peso al nacer. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles con 105 puérperas (31 casos - 74 controles) en un hospital de México. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos para obtener la información necesaria de las variables incluidas en el estudio. Los casos fueron los partos

prematuros con bajo peso al nacer. Las variables independientes fueron: gingivitis; periodontitis; índice CPOD y sus componentes; número de dientes cariados con exposición pulpar y/o lesión endodóntica; además de: edad de la madre; escolaridad; alcoholismo; tabaquismo; número de gestas y sexo del neonato. El análisis estadístico se realizó en Stata 14.0. Se generó un modelo de regresión logística. **Resultados:** En el análisis bivariado, se observaron diferencias significativas a través de las diferentes categorías de presencia de gingivitis ($p < 0,01$) y periodontitis ($p < 0,001$), además de una relación dosis-respuesta ($p < 0,01$). En el modelo multivariado de regresión logística, la periodontitis leve ($RM = 24,17$) y

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2020.128.4.2>

ORCID: 0000-0002-6861-2500¹
ORCID: 0000-0003-3678-5658²
ORCID: 0000-0002-9055-2460³
ORCID: 0000-0002-1856-8556⁴
ORCID: 0000-0002-0852-9748⁵
ORCID: 0000-0002-4955-718X⁶
ORCID: 0000-0002-7739-2001⁷
ORCID: 0000-0001-7887-7580⁸
ORCID: 0000-0002-6622-8054⁹
ORCID: 0000-0002-1410-9491¹⁰

^aÁrea Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

Recibido: 13 de febrero 2023
Aceptado: 19 de abril 2023

^bFacultad de Estomatología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México.

^cCentro de Investigación y Estudios Avanzados de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

^dFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Oaxaca, México.

^eFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Campeche. Campeche, México.

Correspondencia: Miriam Alejandra Veras-Hernández y Carlo Eduardo Medina-Solís: Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México. E-mail: miriamalejandra_veras@uaeh.edu.mx y cemedinas@yahoo.com

moderada/severa ($RM=126,29$) se asoció ($p<0,001$) con los partos prematuros con bajo peso al nacer. Los valores de sensibilidad (80,65 %), especificidad (93,24 %), valor predictivo positivo (83,33 %) y valor predictivo negativo (92,00 %), así como el porcentaje de correctamente clasificados (89,52 %), fueron adecuados en el modelo. El área bajo la curva ROC, fue de 0,8895. **Conclusiones:** Se observó una asociación entre la periodontitis y partos prematuros con bajo peso al nacer. Es necesario realizar acciones encaminadas a la conservación de la salud bucal en las pacientes embarazadas para evitar resultados adversos en el embarazo.

Palabras clave: Bajo peso al nacer, parto pretérmino, salud bucal, enfermedad periodontal.

SUMMARY

Objective: To analyze the association of oral health indicators of pregnant women with preterm births with low birth weight. **Material and Methods:** A case-control study was conducted with 105 puerperal women (31 cases; 74 controls) in a hospital in Mexico. A review of the clinical records was carried out to obtain the necessary information on the variables included in the study. The cases were preterm deliveries with low birth weight. The independent variables were: gingivitis; periodontitis; DMFT index and its components; the number of decayed teeth with pulp exposure and/or endodontic lesion; in addition to mother's age; scholarship; alcoholism; smoking; the number of gestations and sex of the neonate. Statistical analysis was performed in Stata 14.0. A logistic regression model was generated. **Results:** In the bivariate analysis, significant differences were observed across the different categories of the presence of gingivitis ($p<0.01$) and periodontitis ($p<0.001$), in addition to a dose-response relationship ($p<0.01$). In the multivariate logistic regression model, mild ($OR=24.17$) and moderate/severe ($OR=126.29$) periodontitis was associated ($p<0.001$) with low-birth-weight preterm deliveries. The values of sensitivity (80.65 %), specificity (93.24 %), positive predictive value (83.33 %), and negative predictive value (92.00 %), as well as the percentage of correctly classified (89.52 %), were adequate in the model. The area under the ROC curve was 0.8895. **Conclusions:** An association was observed between periodontitis and preterm deliveries with low birth weight. It is necessary to carry out actions aimed at the preservation of oral health in pregnant patients to avoid adverse outcomes in pregnancy.

Keywords: Low birth weight, preterm birth, oral health, periodontal disease.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el bajo peso al nacer como aquel inferior a 2 500 g. En total, se estima que entre un 15 % y 20 % de los niños nacidos en todo el mundo presentan bajo peso al nacer, lo que supone más de 20 millones de neonatos cada año (1); más del 95,6 % de ellos nacen en países en desarrollo. La prevalencia de bajo peso al nacer en países desarrollados y en desarrollo se estima en un 5-7 % y un 19 %, respectivamente (2). Por su parte, el parto prematuro, se refiere al nacimiento antes de las 37 semanas de gestación. Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros. En el mundo, la tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5 % y el 18 % de los recién nacidos. Es la principal causa de muerte neonatal y la segunda causa principal de muerte en niños menores de 5 años (3). El bajo peso al nacer y el parto prematuro son frecuentes, con el 69,2 % de los bebés con bajo peso al nacer también son prematuros y el 49.8 % de los bebés prematuros también tienen bajo peso al nacer (4). El bajo peso al nacer y el parto prematuro siguen siendo un serio problema de salud pública en todo el mundo, sobre todo en países en desarrollo, ya que están asociados a una serie de consecuencias sobre diversos aspectos de la salud y representan una gran carga económica a corto, mediano y largo plazo (1,5-8).

Diversas variables relacionadas con el estado de salud general se han asociado al bajo peso al nacer y/o parto prematuro. Por ejemplo, la inseguridad alimentaria grave en el hogar, el embarazo adolescente, el espaciamiento inadecuado de los nacimientos, la infección por malaria, la asistencia prenatal subóptima y el parto a domicilio representan factores de riesgo modificables asociados con tasas más altas de bajo peso al nacer solo y/o parto prematuro (9). Otro estudio, ha informado que el estilo de vida de la madre afecta el peso al nacer en los partos prematuros y a término. Un estudio identificó que tener un hijo varón primogénito aumenta el riesgo de bajo peso al nacer y parto prematuro (10). Igualmente, se ha sugerido que los patrones anormales de la presión arterial sistólica durante el embarazo es un factor de riesgo para los resultados adversos del embarazo, como el

bajo peso al nacer y el parto prematuro (11). Otro estudio identificó a nivel ecológico, que un contexto social negativo relacionado con la raza se asoció con los malos resultados del nacimiento como mayores incidencias de bajo peso al nacer y parto prematuro (12). De igual forma, los contaminantes ambientales, también se relacionan con el bajo peso al nacer y parto prematuro (13). Por otro lado, se ha observado que las mujeres embarazadas con infecciones crónicas genitales y no genitales (por virus, bacterias y parásitos) tienen un alto riesgo de tener partos de recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer (14). Los resultados de un estudio revelaron que la infección por influenza materna aumentó significativamente el riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, independientemente de la edad gestacional (15).

La primera investigación que tuvo la hipótesis de que los sitios remotos de infección podrían contribuir al parto prematuro con bajo peso al nacer (PP-BPN) fue realizada por Offenbacher y col. (16) en un estudio de casos y controles realizado en 93 madres. Los autores concluyeron que las madres con enfermedad periodontal, tenían más de siete veces el riesgo de dar a luz a un bebé con BPN-PP. Con respecto a la asociación de los resultados adversos del embarazo y la periodontitis, existen diversos estudios y revisiones sistemáticas con metaanálisis donde encontraron una asociación positiva entre PP-BPN con periodontitis (16-21). Derivado de los estudios sobre el tema se han identificado dos posibles vías para explicar los mecanismos biológicos de esa asociación: 1) Mecanismos directos, con microorganismos bucales o sus componentes que invaden la unidad fetal-placentaria por diseminación hematogena, o en forma ascendente por vía genitourinaria, y 2) Mecanismos indirectos, participación de mediadores inflamatorios originados en los tejidos periodontales, que afectan directamente a la unidad fetal-placentaria, o que circulan hacia el hígado y aumentan el estado de inflamación sistémica con la participación de la proteína C reactiva, entre otras (20,22). En México, las investigaciones sobre el tema son escasas, estas ayudarían a generar conocimiento y plantear estrategias con el fin de coadyuvar en la disminución del problema. Por tal motivo, este análisis tiene la hipótesis que los indicadores

periodontales se asocian con el PP-BPN. El objetivo del presente estudio fue analizar la asociación de indicadores de salud bucal de embarazadas con el PP-BPN.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y lugar del estudio

Este es un análisis secundario de los datos provenientes de un estudio de casos y controles de base hospitalaria que se realizó en México. Parte de la metodología ha sido publicada previamente (23). El Hospital está especializado en proveer servicios de salud a mujeres embarazadas. Los *criterios de inclusión* fueron: mujeres de 18 a 45 años; que llevaron su control prenatal en el Hospital; que tuvieran expediente clínico completo y que llevaron seguimiento postnatal en el hospital obstétrico. Mientras que los *criterios de exclusión* fueron: que tuvieron alguna enfermedad sistémica, que hayan cursado con alguna infección genitourinaria en el embarazo; partos múltiples; retraso del crecimiento intrauterino; anomalía cardíaca congénita; preeclampsia diagnosticada; ingesta de corticosteroides o antibióticos durante el embarazo; tratamiento periodontal en el año anterior. En total la muestra fue de 31 casos y 74 controles.

Los casos fueron aquellos productos de partos prematuros de bajo peso al nacer que contaron con registro médico y dental completo en el expediente clínico. Los controles se seleccionaron aleatoriamente, dos puérperas con parto a término y peso mayor a 2 500 g por cada caso.

Variables y recolección de los datos

Todos los datos personales, el historial médico general actual y anterior, incluido el estado de salud bucal se obtuvieron de las historias clínicas. El estado de los terceros molares fue excluido del análisis.

La variable dependiente fueron los partos prematuros con bajo peso al nacer. Las variables independientes fueron: edad (18 a 42 años), escolaridad (0=hasta secundaria, 1=más de secundaria), tabaquismo (0=nunca, 1=a veces,

2=siempre), alcoholismo (0=nunca, 1=a veces, 1=siempre), número de gestas (1 a 4), gingivitis (0=ausente, 1= leve, 2=moderada, 3=severa), periodontitis (0=ausente, 1= leve, 2=moderada, 3=severa), índice de dientes cariados, perdidos y obturados (índice CPOD) (0 a 28), sexo del producto (0=hombres, 1=mujeres). Además, se midieron las caries tipo 3 (la caries ha llegado a la pulpa produciendo inflamación en este órgano, pero conserva su vitalidad. El síntoma de caries de tercer grado es que presenta dolor espontáneo y provocado) y tipo 4 (la pulpa ha sido destruida totalmente, por lo tanto, no hay dolor, ni dolor espontáneo, pero las complicaciones de esta caries, sí son dolorosas). La inflamación gingival se determinó por el índice gingival de Loe y Silness (25), que permite evaluar el estado gingival según los siguientes criterios: encía normal, inflamación leve, inflamación moderada e inflamación severa. La gravedad de la enfermedad periodontal se clasificó según el sistema adaptado de Offenbacher y col. (17).

Análisis estadístico

Para realizar el análisis de los datos se empleó el paquete estadístico Stata 14.0. En el análisis univariado se reportan frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas; así como medias y desviación estándar para las variables cuantitativas. Además, se realizó un análisis bivariado de los indicadores incluidos, en el que se emplearon pruebas no paramétricas: Chi-Cuadrado, Mann Whitney, prueba exacta de Fisher y prueba de tendencia no paramétrica, de acuerdo con la escala de medición de las variables a contrastar.

Para el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión logística binaria. La fuerza de la asociación entre la variable dependiente (PP-BPN) y las variables independientes se expresó como razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se realizó la prueba de factor de inflación de la varianza (VIF) con el fin de analizar, y en su caso, evitar la multicolinealidad entre las variables independientes. Para la construcción del modelo se tomaron en cuenta aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron un valor de $p < 0,25$.

El ajuste global del modelo se realizó con la prueba de bondad de ajuste (25).

Usando el modelo final de regresión logística multivariable ajustado, se calcularon las medidas estadísticas (26) utilizadas para evaluar el rendimiento de discriminación (clasificación) de las pruebas diagnósticas: sensibilidad (tasa de verdaderos positivos; que indica la capacidad del modelo para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan “sensible” es el modelo a la presencia de la enfermedad); especificidad (tasa de verdaderos negativos; que indica la capacidad que tiene el modelo de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son); la tasa de falsos positivos como medida de la proporción de comparaciones reportadas incorrectamente como compatibles cuando en realidad eran incompatibles; tasa de falsos negativos como medida de la proporción de comparaciones reportadas incorrectamente como incompatibles cuando en realidad eran compatibles; y la curva característica operativa del receptor (ROC), con el área bajo la curva ROC (AUC).

Aspectos éticos de la investigación

Este estudio cumplió con los lineamientos de protección de sujetos y las normas éticas pertinentes de Helsinki y el reglamento de la ley general de salud en investigación en salud en México. El Comité de Ética e Investigación del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo aprobó el protocolo de estudio. Dado que se utilizaron expedientes clínicos, no se requirieron formularios de consentimiento informado. Toda la información fue tratada de forma confidencial.

RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestra el contraste de los casos y controles a través de diversos indicadores de riesgo. No se observó diferencia significativa ($p > 0,05$) entre los casos y controles en cuanto a la edad, número de gestas, escolaridad, alcoholismo y sexo del producto. Sorpresivamente, a este nivel de análisis, se encontró mayor porcentaje de tabaquismo entre los controles que entre los casos ($p = 0,045$).

INDICADORES DE SALUD BUCAL MATERNOS Y PARTOS PREMATUROS CON BAJO PESO

Cuadro 1. Distribución de los casos y controles según variables sociodemográficas, maternas y otros factores de riesgo para partos prematuros con bajo peso al nacer.

	Controles (n=74) Media ± DE	Casos (n=32) Media ± DE	Valor de p
Edad	24,18±5,38	25,19±5,98	p=0,4465*
Número de embarazos	1,62±0,82 n (%)	1,70±0,86 n (%)	p=0,5742*
Nivel de Educación			
Secundaria y más	33 (44,6)	14 (45,2)	
Inferior a secundaria	41 (55,4)	17 (54,8)	p=0,958†
Tabaquismo			
Nunca	57 (77,0)	30 (96,8)	
A veces	11 (14,9)	1 (3,2)	
Siempre	6 (8,1)	0 (0,0)	p=0,045‡
Consumo de alcohol			
Nunca	64 (86,5)	29 (93,5)	
A veces	5 (6,8)	2 (6,5)	
Siempre	5 (6,8)	0 (0,0)	p=0,449‡
Sexo del niño			
Mujer	36 (48,6)	13 (41,9)	
Hombre	38 (51,4)	18 (58,1)	p=0,529†

*Man-Whitney, †Chi-Cuadrado, ‡Prueba exacta de Fisher

El Cuadro 2 muestra los resultados del análisis de las variables dentales. No se observaron diferencias entre los casos y los controles ($p > 0,05$) con el índice global CPOD, los dientes cariados totales, los dientes con lesiones cariosas de tercer y cuarto grado y los dientes perdidos. Sin embargo, se notó que existió diferencia en los casos a través de los diferentes grados de gingivitis y periodontitis, tanto en la prueba de exacta de Fisher como en la prueba de tendencias no paramétrica ($p < 0,001$).

El modelo multivariado de regresión logística se muestra en el Cuadro 3, ajustado por tabaquismo, dientes perdidos, dientes con caries de 3er y 4to grado, número de gestas y escolaridad, se observó que la periodontitis leve (RM=24,17, IC95 %=6,23 – 93,72) y moderada/severa (RM=126,29, IC95 %=9,83 – 1622,53) se asoció con el PP-BPN. Una vez que se ha calculado el modelo final, es una buena práctica evaluar qué tan bien el modelo predice la variable dependiente, lo que se denomina prueba de bondad de ajuste. Dado que el valor de p fue

0,3361 > 0,05, se sabe que no hubo diferencias entre los valores observados y los predichos. El modelo estima la probabilidad de que ocurra un evento en función de un conjunto de datos derivado de las variables independientes. Dado que el resultado es una probabilidad, varía de 0 a 1 (o una probabilidad de 0 % a 100 % de que ocurra el resultado). En dicho modelo, las probabilidades se transforman *logit*, por lo que la probabilidad de que se presente el resultado (éxito) se divide por la probabilidad de que no se produzca el resultado (fracaso).

Los valores de sensibilidad (80,65 %), especificidad (93,24 %), valor predictivo positivo (83,33 %) y valor predictivo negativo (92,00 %), así como el porcentaje de correctamente clasificados (89,52 %), fueron adecuados en el modelo. El área bajo la curva ROC, fue de 0,8895 (Figura 1). En la Figura 2, se presentan los valores de sensibilidad y especificidad contra el corte de probabilidad para el modelo de regresión logística multivariante.

Cuadro 2. Distribución de casos y controles a través de las variables dentales.

	Controles Media \pm DE	Casos Media \pm DE	Valor de p
Dientes perdidos	0,79 \pm 1,84	1,09 \pm 1,71	p=0,1185*
Dientes cariados	9,95 \pm 5,13	10,51 \pm 3,63	p=0,6700*
Dientes con 3° y 4° de caries	0,20 \pm 0,46	0,58 \pm 1,05	p=0,1055*
Índices CPOD	13,43 \pm 4,77	13,74 \pm 3,29	p=0,9550*
	n (%)	n (%)	
Gingivitis			
Ausente	18 (24,3)	0 (0,0)	
Leve	33 (44,6)	14 (45,2)	p=0,002†
Moderado	22 (29,7)	16 (51,6)	
Severo	1 (1,4)	1 (3,2)	p=0,002‡
Periodontitis			
Ausente	68 (91,9)	7 (22,6)	
Leve	5 (6,8)	15 (48,4)	p<0,001†
Moderado	1 (1,3)	8 (25,8)	
Severo	0 (0,0)	1 (3,2)	p<0,001‡

Nota: CPOD = Índice de dientes cariados, perdidos y obturados.

*Man-Whitney, †Prueba exacta de Fisher, ‡Prueba no paramétrica de tendencia

Cuadro 3. Análisis multivariado para partos prematuros con bajo peso al nacer.

	RM (IC 95%)	p value
Periodontitis		
Ausente	1*	
Leve	24,17 (6,23 – 93,72)	p<0,001
Moderado/Severo	126,29 (9,83 – 1622,53)	p<0,001

Goodness-of-fit test: $\chi^2(52) = 55,74$; p = 0,3361

Modelo ajustado por: tabaquismo, dientes perdidos, dientes con caries de 3er y 4to grado, número de gestas y escolaridad.

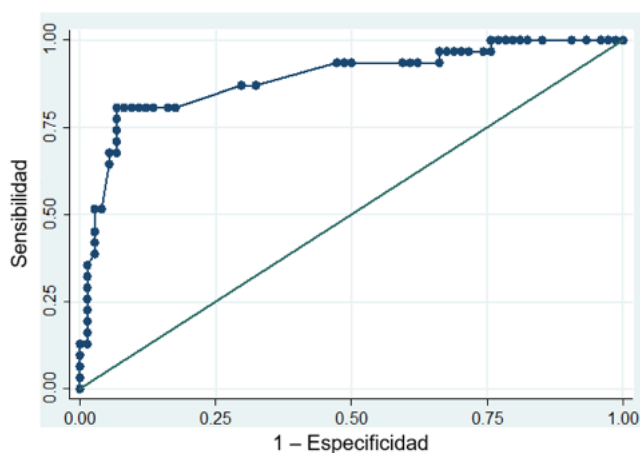


Figura 1. Área del gráfico bajo la curva ROC. Número de observaciones = 105. Área bajo la curva ROC = 0,8895.

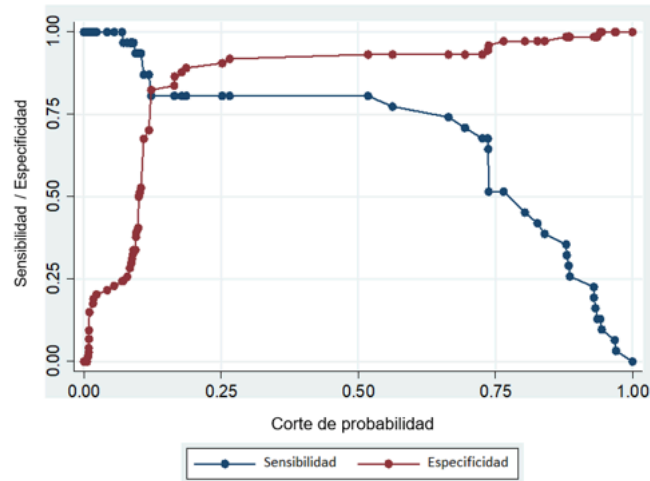


Figura 2. Gráfico de sensibilidad y especificidad versus corte de probabilidad.

DISCUSIÓN

Este estudio exploró la asociación entre algunos indicadores de salud bucal de una muestra mexicana de embarazadas que tuvieron PP-BPN. Los resultados arrojaron que, de los indicadores de salud bucal incluidos en el estudio, sólo la periodontitis se comportó como un indicador de riesgo para el evento estudiado.

Tanto el bajo peso al nacer como el parto prematuro son problemas importantes de salud pública en el mundo, y más cuando se presentan de manera conjunta, ya que tienen graves consecuencias a corto, mediano y largo plazo para la salud y el desarrollo de los bebés, persistiendo como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad perinatal (1-8). Por su parte, la periodontitis es una enfermedad inflamatoria que afecta a los tejidos de soporte de los dientes, incluyendo las encías, el hueso y el ligamento periodontal. La enfermedad periodontal es considerada un problema de salud pública por su alta prevalencia (27,28). Los estudios sugieren que las bacterias y las sustancias inflamatorias producidas por la periodontitis pueden entrar en la circulación sanguínea y aumentar el riesgo de productos

prematuros con bajo peso al nacer. Además, la inflamación crónica causada por la periodontitis puede contribuir a la disminución de la capacidad de la placenta para funcionar adecuadamente, lo que también puede llevar a un PP-BPN (20,22). Los resultados del presente estudio son similares con otros realizados previamente donde se ha encontrado una asociación entre el estado periodontal de la madre y los PP-BPN (16-21). Sin embargo, es importante tener en cuenta que, aunque la asociación entre el estado periodontal y efectos adversos en el producto del embarazo ha sido demostrada en varios estudios (16-21, 29-32), aún se necesitan más investigaciones para establecer una relación causal concluyente; ya que esta asociación sigue siendo controversial, porque incluso otros estudios no han encontrado asociación entre el estado periodontal de las madres y el parto pretérmino y/o el bajo peso al nacer en otros países (33-38). En la actualidad, la asociación entre la enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo sigue siendo controvertida, y puede deberse a los siguientes factores: los diferentes tamaños de muestra, razas, edades, hábitos de vida y niveles socioeconómicos, las diferentes definiciones de enfermedad periodontal y los resultados adversos del embarazo en los estudios (22).

En cuanto al análisis del modelo, referente a la evaluación de los valores de discriminación con la variable periodontitis, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como el porcentaje de correctamente clasificados, fueron adecuados en el modelo. Lo que quiere decir es que la variable independiente principal en este estudio, la enfermedad periodontal, puede ser un buen indicador de riesgo para partos prematuros con bajo peso al nacer.

El estudio tiene limitaciones que es necesario reconocer cuando se interpretan los resultados. Puesto que en los estudios de casos y controles se selecciona a los participantes sobre la base de la ocurrencia del evento, este tipo de estudio epidemiológico es particularmente vulnerable a los sesgos de selección (39). Por ejemplo, en este estudio de base hospitalaria, y además especializada, la inclusión de los casos está relacionada con la probabilidad de haber sido diagnosticadas y de ser admitidas en dicho servicio. Si esta probabilidad depende de factores como el grado de especialización o el prestigio del servicio, o bien de características del paciente (lugar de residencia, clase socioeconómica, etc.), y estos factores están relacionados con el hecho de haber sido expuestos, la muestra de casos no será representativa y se obtendrá una estimación sesgada del efecto (40).

CONCLUSIÓN

En conclusión, se observó una asociación entre la periodontitis y los partos prematuros con bajo peso al nacer. Es necesario realizar acciones encaminadas a la conservación de la salud bucal en las pacientes embarazadas para evitar resultados adversos en el embarazo, incluido el PP-BPN. Tanto el bajo peso al nacer como el parto prematuro pueden tener graves consecuencias para la salud y el desarrollo de los bebés, por lo que es necesario mejorar la salud de las mujeres embarazadas y disminuir los partos prematuros con bajo peso al nacer.

Financiamiento

El presente trabajo fue autofinanciado por los autores.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Metas mundiales de nutrición 2025. Documento normativo sobre bajo peso al nacer. Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2017.
2. Shokri M, Karimi P, Zamanifar H, Kazemi F, Azami M, Badfar G. Epidemiology of low birth weight in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2020;6(5):e03787.
3. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. Notas descriptivas. 19 de febrero de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> consultado 11/08/2020.
4. Savitz DA, Ananth CV, Berkowitz GS, Lapinski R. Concordance among measures of pregnancy outcome based on fetal size and duration of gestation. *Am J Epidemiol* 2000;151:627-633.
5. van Houdt CA, Oosterlaan J, van Wassenaer-Leemhuis AG, van Kaam AH, Aarnoudse-Moens CSH. Executive function deficits in children born preterm or at low birthweight: A meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1015-1024.
6. Chou FS. Assessment of social factors influencing hospitalization cost of US preterm newborns, 2016. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(10):1978-1986.
7. Flórez-Ríos AM, Alzate-Giraldo J, Zuleta-Tobón JJ, Gallego-Vélez LI, Ascuntar-Tello JA, Jaimes-Barragán FA. Variables hemodinámicas de la rigidez arterial en embarazadas y su relación con bajo peso para la edad gestacional. *Ginecol Obstet Mex*. 2021;89(1):34-42.
8. Buitrago-Leal M, Torres-Valencia N, Parada-Rojas JF, Massey-Naranjo A, Molina-Giraldo S. Tratamiento farmacológico en la restricción del crecimiento fetal: revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex*. 2022;90(3):241-260.

9. Bater J, Lauer JM, Ghosh S, Webb P, Agaba E, Bashaasha B, et al. Predictors of low birth weight and preterm birth in rural Uganda: Findings from a birth cohort study. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235626.
10. Loroña NC, Allen SB, Lam EW, Rowley S, Littman A, Enquobahrie DA. Risks of preterm birth and growth restriction in second births after a first-born male infant. *Ann Epidemiol*. 2020;52:71-76.e1.
11. Guo Q, Feng P, Yu Q, Zhu W, Hu H, Chen X, et al. Associations of systolic blood pressure trajectories during pregnancy and risk of adverse perinatal outcomes. *Hypertens Res*. 2020;43(3):227-234.
12. Nguyen TT, Adams N, Huang D, Glymour MM, Allen AM, Nguyen QC. The Association Between State-Level Racial Attitudes Assessed from Twitter Data and Adverse Birth Outcomes: Observational Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2020;6(3):e17103.
13. Melody S, Wills K, Knibbs LD, Ford J, Venn A, Johnston F. Adverse birth outcomes in Victoria, Australia in association with maternal exposure to low levels of ambient air pollution. *Environ Res*. 2020;188:109784.
14. Barinov SV, Tirkkaya YI, Kadsyna TV, Lazareva OV, Medyannikova IV, Tshulovski YI. Pregnancy and delivery in women with a high risk of infection in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;35(11):2122-2127.
15. Song JY, Park KV, Han SW, Choi MJ, Noh JY, Cheong HJ, et al. Paradoxical long-term impact of maternal influenza infection on neonates and infants. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):502.
16. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al., Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996;67:1103-1113.
17. Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol*. 2001;6:164-174.
18. Lin Y, Tian ZR, Chen HB, Tai BJ, Jiang H, Du MQ. [Study on maternal periodontal diseases of the relationships between *porphyromonas gingivalis*, serum pro-inflammatory mediators and preterm low birth weight]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2009;27(6):595-598.
19. Komine-Aizawa S, Aizawa S, Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(1):5-12.
20. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. *Periodontol*. 2020;83(1):175-188.
21. Savitha JN, Bhavya B, Yadalam U, Khan SF. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in umbilical cord blood of new-born and in subgingival plaque of pregnant participants with periodontal disease and its association with pregnancy outcomes: An observational study. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(4):365-372.
22. 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.
23. Márquez-Corona ML, Téllez-Girón-Valdez A, Pontigo-Loyola AP, Islas-Zarazúa R, Robles-Bermeo NL, Gonzalez-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.
24. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and Severity. *Acta Odontol Scand*. 1963;21:533-551.
25. Bagley SC, White H, Golomb BA. Logistic regression in the medical literature: Standards for use and reporting, with particular attention to one medical domain. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):979-985.
26. Howsam N, Reel S, Killey J. A preliminary study investigating the overlay method in forensic podiatry for comparison of insole footprints. *Sci Justice*. 2022;62(5):494-505.
27. Godínez-López MJ, Loyola-Rodríguez JP, Márquez-Corona ML, Pontigo-Loyola AP, Acuña-González GR, Mora-Acosta M, et al. Factores de virulencia de los componentes de *Porphyromonas gingivalis*: una revisión narrativa. *Gac Méd Caracas*. 2023;131(1):188-199.
28. Ponce-Díaz ME, Rodríguez-Hernández AP, González-López BS, Robles-Bermeo NL, Medina-Solís CE, Sámamo-Valencia C, et al. Factores de virulencia de *Porphyromonas gingivalis* en la evolución de enfermedades cardiovasculares. *Acta Bioclínica* 2023; 13(25):21-55.
29. Radnai M, Gorzó I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol*. 2004;31(9):736-741.
30. Massaro CR, Buratti M, de Paula TNP, Piana EA, Wachter F, Hoshi AT, et al. Maternal periodontal disease as a risk factor for preterm birth and low-birth-weight babies: A case-control study. *Gen Dent*. 2020;68(6):44-49.
31. de Oliveira LJC, Cademartori MG, Schuch HS, Barros FC, Silveira MF, Correa MB, et al. Periodontal disease and preterm birth: Findings from the 2015 Pelotas birth cohort study. *Oral Dis*. 2021;27(6):1519-1527.
32. Pockpa ZAD, Soueidan A, Koffi-Coulibaly NT, Mobio GS, Pere M, Badran Z, Struillou X. Association Between Periodontitis and Preterm Birth in a Cohort

- of Pregnant Women in Ivory Coast. *Oral Health Prev Dent.* 2022;20(1):363-368.
33. Noack B, Klingenberg J, Weigelt J, Hoffmann T. Periodontal status and preterm low birth weight: A case control study. *J Periodontol Res.* 2005;40(4):339-345.
 34. Santa Cruz I, Herrera D, Martín C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth-weight in Spain: Clinical and microbiological parameters. *J Periodontol Res.* 2013;48(4):443-451.
 35. Fogacci MF, Cardoso EOC, Barbirato DDS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: A case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):71-76.
 36. Krüger MSDM, Casarin RP, Pinto GDS, Pappen FG, Camargo MBJ, Correa FOB, et al. Maternal periodontal disease and adverse perinatal outcomes: Is there an association? A hospital-based case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3401-3407.
 37. Gallagher-Cobos G, Almerich-Torres T, Montiel-Company JM, Iranzo-Cortés JE, Bellot-Arcís C, Ortolá-Siscar JC, et al. Relationship between Periodontal Condition of the Pregnant Woman with Preterm Birth and Low Birth Weight. *J Clin Med.* 2022;11(22):6857.
 38. Shah H, Nisar N, Hassan A, Butt S. Association between maternal chronic apical periodontitis (CAP) and low birth weight preterm birth (LBWPT). *J Pak Med Assoc.* 2022;72(3):436-439.
 39. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública Mex.* 2001;43(2):135-150.
 40. Méndez Navas I. Sesgos, ventajas y desventajas en los estudios de caso control. 2008. Disponible en: https://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2008/04/19/89523

Effect of mobile structured educational applications on self-care management in diabetes mellitus patients

Efecto de las aplicaciones educativas estructuradas móviles en el manejo del autocuidado en pacientes con diabetes mellitus

Devangga Darma Karingga^{1a}, Ferry Efendi^{2,a*}, Retno Indarwati^{3,a}, Angeline Bushy^{4b}

SUMMARY

Introduction: Self-care management is carried out independently by Diabetes Mellitus (DM) patients to meet their needs and control blood glucose. The inability to manage the disease independently can cause complications in people with DM. This study aims to determine the effect of structured educational applications to improve self-care management in people with DM. **Methods:** The research design was a quasi experimental. The research sample was Type 2 DM which, according to the inclusion and exclusion criteria, consisted of 134 people divided into the control and intervention groups. Data collection was carried out using a self-care management questionnaire. Data analysis used a statistical test to assess the effect of the intervention on the patient. **Results:** Based on

the Wilcoxon test, both groups showed a significant difference ($p < 0.05$), indicating that both are mutually influential. Based on the Mann-Whitney test, a significance value of 0.0001 was obtained for both groups. There was a difference in the gain value of 45.62 for the intervention group, indicating that the intervention group was higher than the control group.

Conclusion: Structured educational applications can be used as health education media for people with DM and have an impact on improving self-care management. Also, using the application makes it more accessible and efficient and saves enough operational costs compared to conventional/standard interventions.

Keywords: Non-communicable diseases, education, mHealth, self-care management, telemedicine, application.

RESUMEN

Introducción: El manejo del autocuidado para cubrir sus necesidades y controlar la glicemia lo realizan de forma independiente los pacientes con Diabetes Mellitus (DM). La incapacidad para manejar la enfermedad de forma independiente puede causar complicaciones en personas con DM. Este estudio tiene como objetivo determinar el efecto de aplicaciones educativas estructuradas para mejorar la gestión del autocuidado en personas con DM. **Métodos:** El diseño de investigación utilizado fue cuasiexperimental. La muestra de investigación fue DM Tipo 2, la cual, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, estuvo conformada por 134 personas que se dividieron en el grupo control y el grupo intervención. La recolección de datos se realizó mediante un

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.3>

ORCID: 0000-0002-0137-7120¹

ORCID: 0000-0001-7988-9196²

ORCID: 0000-0001-7153-9757³

ORCID: 0000-0003-0668-0417⁴

^aFaculty of Nursing, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

^bFaculty of Nursing, University of Central Florida, Florida

Correspondence: Ferry Efendi

E-mail: ferry-e@fkip.unair.ac.id

Recibido: 25 de enero 2023

Aceptado: 29 de marzo 2023

cuestionario de gestión del autocuidado. El análisis de datos utilizó una prueba estadística para evaluar efecto de la intervención en el paciente. Resultados: Con base en la prueba de Wilcoxon, ambos grupos mostraron una diferencia significativa ($p < 0,05$), lo que indica que ambos se influyen mutuamente. La prueba de Mann-Whitney indicó un valor de significancia de 0.0001 para ambos grupos, lo que demuestra que existe una diferencia en el valor de la ganancia de 45,62 para el grupo de intervención, lo que muestra que el grupo de intervención fue mayor que el grupo control. Conclusión: Las aplicaciones educativas estructuradas pueden ser utilizadas como medios de educación en salud para personas con DM e impactar en la mejora de la gestión del autocuidado. Además, el uso de la aplicación la hace más accesible y eficiente y ahorra suficientes costos operativos en comparación con las intervenciones convencionales/estándar.

Palabras clave: *Enfermedades no transmisibles, educación, mHealth, gestión del autocuidado, telemedicina, aplicación.*

INTRODUCTION

Self-care management is the care and encouragement provided to people with long term health conditions and their families to help them understand their role in managing independently their condition better on a day to day basis, allowing the patients to develop skills in solving problems, increasing self-confidence, and supporting the application of knowledge in real life (1). The vast majority of day-to-day care of patients with Diabetes Mellitus (DM) is handled by patients and/or their families (2). DM is associated with complications such as cardiovascular diseases, nephropathy, retinopathy and neuropathy, which can lead to chronic morbidities and mortality, which tends to increase and worsen due to the inability of patients to manage their disease independently (3). Based on data from The International Diabetes Federation (IDF), the number of people with DM was around 463 million people aged 20-79 years in the world who have diabetes in 2019, and it was estimated that by 2 045 this would increase to 700 million (4). The prevalence of DM sufferers in Indonesia in 2018 increased by 8.5 % of Indonesia's population (5), and based on data from the Gondang Public Health Center

in Tulungagung Regency, the number of DM individuals for the last three years recorded 432 patients in 2019, 457 patients in 2018, 2020 and 2021.

The knowledge of self-care management in patients with DM allows them to manage their care effectively, because patients have an essential role in managing their disease (6). Self-care is a form of behavior in maintaining life, health, development, and life around it (7). In the concept of self-care, a person should be able to take responsibility for self-care and be involved in making decisions for his health (8). Diabetes self-care activities are behaviors undertaken by people with or at risk of diabetes in order to successfully manage the disease on their own, and will be successful, or not, depending on the motivation for care and self-awareness, specifically designed to control symptoms and avoid complications (9). There are essential self-care behaviors in people with diabetes which predict good outcomes. These are healthy eating, being physically active, monitoring of blood sugar, compliant with medications, good problem-solving skills, healthy coping skills and risk-reduction behaviors. Education is one of the critical pillars that must be given to people with DM to promote healthy living and holistically improve DM management and management (10). Providing structured education to patients and families is very important for the successful, safe management of hyperglycemia and diabetes in the hospital. Structured diabetes education is an evidence-based intervention that promotes diabetes self-management in people with DM and meets nationally agreed-upon criteria such as an evidence-based curriculum, quality assurance of teaching standards, and regular audits (11,12). It gives people with diabetes the knowledge, skills, and confidence they need to manage their condition on their own successfully. It has also improved essential health outcomes like glycaemic control, quality of life, and self-management skills (13). As a result, it became a critical intervention that promotes diabetes self-management (14,15).

The application of nursing to patients with diabetes is recommended to investigate the impact of technological innovations in improving care management and medical outcomes and

prevention of diabetes complications with reasonable glycemic control. Telenursing also involves a process of health education for patients, as well as the existence of a referral system. Efforts to carry out education in order that health information could be conveyed more clearly, thus receiving clear and precisely information, using different media such as the form of print media, billboard media, and electronic media (16). On the other hand, telenursing is mandatory for a therapeutic relationship between a nurse or medical staff and a patient, which can be done through communication media such as the telephone or media that supports telenursing (17). The study results of Kumar et al. (2020) show that a technology-based approach can be used as a media benchmark for public health to improve the quality of life for patients with type 2 DM (18).

Howland et al. (2020) in their study to evaluate the differences in the types of nursing activities and communication processes reported in a primary care clinic between patients who used a home-based monitoring system to electronically communicate self-monitored blood glucose and blood pressure values and those who assumed usual care, demonstrated that a greater nursing activity was reported in a primary care clinic in patients who utilized a home-based monitoring system (20). Similarly, Wang et al. demonstrated that mobile health smartphone application was effective to support self-management programmes on quality of life, self-management behaviour and exercise and smoking cessation behaviour in patients with chronic obstructive pulmonary disease (19). Although these studies (19,20) show that mobile health apps and home-based monitoring systems can promote self-care management, they do not compare to other interventions such as traditional diabetes education programs and structured diabetes education. To understand the potential impact of mobile structured educational applications, comparing them to other interventions to assess the effectiveness in improving self-care management in DM patients, this study aimed to examine the impact of mobile structured educational apps on self-care management in people with diabetes mellitus.

METHODS

This research was initiated by exploring strategic issues, expert consultation, Focus Group Discussion (FGD), due diligence, and outreach, followed by large-scale trials. This research used a Quasy Experiment study, with the "pre and post-test with control group design". This design uses an experimental group and a control group.

The subjects in this study were patients with DM in the Gondang Public Health Center, Tulungagung Regency, East Java Province, Indonesia. The inclusion criteria for this study were 1) Patients who have had DM for more than six months, 2) Can read and write, can speak Indonesian well, have a level of compos mentis awareness, 4) Patients or their families have and can operate a smartphone android-based, and 5) Patients who are willing to be respondents in the study. The study exclusion criteria were 1) Patients with DM with physical limitations such as blind, deaf, and mute, 2) Patients with an educational background in the health sector, and 3) Patients working in the health sector. The subjects of this study were divided into two groups: 1) the group that received intervention using a mobile structured educational application using Android, and 2) the non-intervention group was given standard health promotion at the Gondang Public Health Center. The sample calculation was carried out using the G Power sample calculation formula version 3.1 and was then divided into two groups: the intervention group and the control group.

It was obtained permission from the Health Research Ethics Committee of the Faculty of Nursing, Airlangga University, Surabaya, with number 2584-KEPK. The researcher requested a research permit from the Tulungagung District Health Office and, requested for data on DM patients. Research location was based on the highest prevalence of DM in the work area of the Tulungagung District Health Center. Several health workers from public health center team, such as nurses, nutritionists, and health promotion teams, each with one person participated in the study.

The measuring tool in the form of a questionnaire was tested for the validity and reliability of the questionnaire on respondents with type 2 DM patients who were not research subjects and had the same characteristics. The System Usability Scale (SUS) Questionnaire in Indonesia was developed in Indonesian by Sharfina & Santoso (2016) with a Cronbach's Alpha value of 0.841, which concluded that this version was reliable for use (21). All question items are valid with $r_{count} > r_{Table}$ value $0.528 - 0.916 > 0.3961$ and reliable with Cronbach's alpha results of 0.947. The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ) was used to observe and measure self-care behaviour before and after being given an intervention. DSMQ consisted of 16 questions and four domains: glucose management, diet control, physical activity, and health care, detail questions in Figure 1 (22,23). The self-care level was divided into two groups: lousy self-care level ≤ 6 and 6-10 good self-care level (24).

The pre-test was conducted to determine and measure the respondents' self-care management level. The next stage is the determination of the non-intervention group and the intervention group so that the total number of respondents who have

been obtained will be divided into two groups. The structured educational intervention group used Android (Figure 2), while the non-intervention group only received standard treatment provided by the health promotion team at the public health center. Structured education was carried out for six weeks, which was divided into four sessions of providing visual educational notifications in the form of digital text and images and two face-to-face online education sessions with a duration of ± 60 minutes by presenters from researchers in the first week and the Gondang Public Health Center team in the second week, the Gondang Public Health Center team consists of health promotion and nurses. Previously, the research team and the Gondang Public Health Center team attended Android application training three times a week to control the quality of education for all educators. At the end of the meeting session, self-care management was re-measured using the same instrument. All the analyses were carried out using SPSS version 2.6 with the Wilcoxon Signed Rank Test to assess the distribution of respondents in each dependent variable before and after the intervention and to evaluate differences in the control and treatment groups using the Mann-Whitney test. A P-value of < 0.05 was considered significant.

Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ)				
The following statements describe self-care activities related to your diabetes. Thinking about your self-care over the last 8 weeks, please specify the extent to which each statement applies to you.	Applies to me very much	Applies to me to a considerable degree	Applies to me to some degree	Does not apply to me
1. I check my blood sugar levels with care and attention. <input type="checkbox"/> Blood sugar measurement is not required as a part of my treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. The food I choose to eat makes it easy to achieve optimal blood sugar levels.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. I keep all doctors' appointments recommended for my diabetes treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. I take my diabetes medication (e. g. insulin, tablets) as prescribed. <input type="checkbox"/> Diabetes medication / insulin is not required as a part of my treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Occasionally I eat lots of sweets or other foods rich in carbohydrates.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. I record my blood sugar levels regularly (or analyse the value chart with my blood glucose meter). <input type="checkbox"/> Blood sugar measurement is not required as a part of my treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. I tend to avoid diabetes-related doctors' appointments.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. I do regular physical activity to achieve optimal blood sugar levels.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. I strictly follow the dietary recommendations given by my doctor or diabetes specialist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. I do not check my blood sugar levels frequently enough as would be required for achieving good blood glucose control. <input type="checkbox"/> Blood sugar measurement is not required as a part of my treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. I avoid physical activity, although it would improve my diabetes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. I tend to forget to take or skip my diabetes medication (e. g. insulin, tablets). <input type="checkbox"/> Diabetes medication / insulin is not required as a part of my treatment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Sometimes I have real 'food binges' (not triggered by hypoglycaemia).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Regarding my diabetes care, I should see my medical practitioner(s) more often.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. I tend to skip planned physical activity.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. My diabetes self-care is poor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 1. List Questions of The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ).

(Source: The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): development and evaluation of an Instrument to assess diabetes self-care activities associated with glycaemic control)

EFFECT OF MOBILE STRUCTURED EDUCATIONAL APPLICATIONS

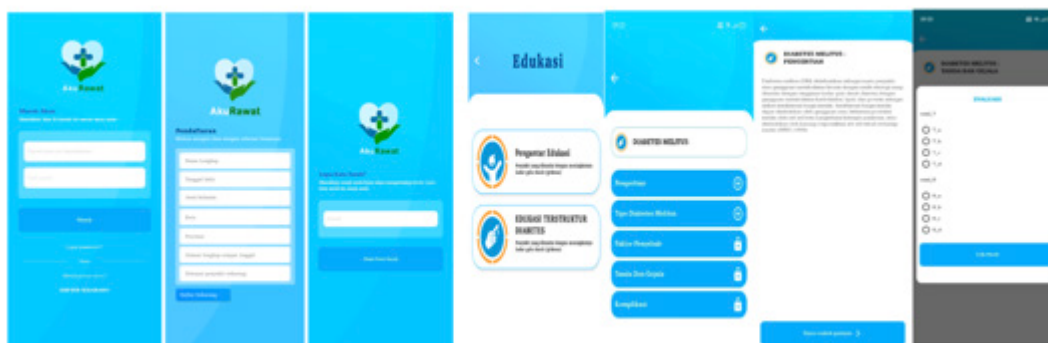


Figure 2. Structured Education Application Main Menu (Registration and Education).

RESULTS

At the intervention stage, structured educational applications were conducted after socialization using 134 DM patients. Table 1 shows that most respondents were aged 46-50 years in both groups (56.7 % and 62.7 %). The sex of DM patients in the intervention and control group was mainly female (55.2 % and 59.7 %). The most recent education in the intervention

group was in elementary school (49.3 %), while in the control group, most were junior high school (38.8 %). Most respondents in both groups were married, with 97 % of the intervention group and 98.5 % of the control group. In both groups, most respondents were farmers (52.2 % and 59.7 %, intervention, and control, respectively). And most of the respondents had DM for more than five years in the intervention (62.7 %) and control groups (94.0 %).

Table 1. Respondent's Characteristics

Characteristics		Intervention group (n-67)		Control group (n-67)	
		n	%	n	%
Age	41-45 years	24	35.8	22	32.7
	46-50 years	38	56.7	42	62.7
	51-55 years	5	7.5	3	4.5
Sex	Male	30	44.8	27	40.3
	Female	37	55.2	40	59.7
Education	Elementary school	33	49.3	24	35.8
	Junior high school	21	31.3	26	38.8
	Senior high school	13	19.4	17	25.4
Marital status	Marriage	65	97.0	66	98.5
	Not Marriage	2	3.0	1	1.5
Job	Self-employed	20	29.9	21	31.3
	Private sector employee	12	17.9	6	9.0
	Farmer	35	52.2	40	59.7
Length of illness with DM	≤ 5 years	25	37.3	4	6.0
	> 5 years	42	62.7	63	94.0

Based on the evaluation of self-care management in DM patients at the Gondang Health Center, it was found that most self-care management before using the structured education application was in a bad category, both in the intervention group (86.6 %) and the control group (91 %). After being given intervention for six weeks, it was seen that self-care management in DM patients after using structured educational

applications in the intervention group, most respondents (82.1 %) had self-care management in the excellent category. Whereas in the control group, as a comparison, it was found that most respondents had self-care management in the bad category (77.6 %). These data indicate that many intervention groups experienced increased self-care management from bad to good (Table 2).

Table 2. Self-care Management Pre-Test and Post-Test Results

Variable		Category Intervention (n-67)		Control (n-67)	
		Frequency	Percentage	Frequency	Percentage
Self-care Management	PRE-TEST				
	Bad	58	86.6	61	91.0
	Good	9	13.4	6	9.0
	POST-TEST				
	Bad	12	17.9	52	77.6
	Good	55	82.1	15	22.4

Wilcoxon test was carried out on the self-care management intervention group showing a significant yield value of 0.0001. It can be stated that structured educational applications have an effect. The result of the mean difference between the pre-test and post-test (Δ) of the variable self-care management in the intervention group was 0.6866. It was positive that providing structured educational applications improved self-care management in people with DM. While the control group produced a significance value of 0.0001, it can be stated that there is a significant difference between the pre-test and post-test. The results of the average difference between the pre-test and post-test (Δ) of the self-care

management variable in the control group were 0.1343 and were positive. However, the average difference was far below the difference between the intervention group's pre-test and post-test (Δ). While the difference in the average gain between the intervention group and the control group is positive, namely 45.62, meaning that the provision of structured educational applications can improve self-care management in patients with DM in the intervention group (Table 3). Based on the results of the Mann-Whitney test showing that the p-value is 0.0001, it can be stated that structured educational applications have a significant effect on self-care management in people with DM.

Table 3. Statistical test pre-test and post-test in each group

Variable	Group	Test	\bar{x}	SD	Δ	Z score	Sig.
Self-care Management	Intervention	Pre-test	1.1343	0.34358	0.6866	-7.177	0.0001
		Post-test	1.8209	0.38633			
	Control	Pre-test	1.0896	0.28769	0.1343	-7.175	0.0001
		Post-test	1.2239	0.41999			

DISCUSSION

Self-care management can enable patients to develop problem-solving skills, support the implementation of their knowledge into real life, and increase self-confidence (1). Patients and their families handle most of the problems in treating patients with DM (2). The complication rate of DM patients tends to increase and gets worse due to the patient's inability to manage the disease independently (3), that's way there is a need for reliable and valid self-care management in patients with DM (25). Knowledge of diabetes self-management is necessary for patients because patients have an essential role in managing their disease (6). Self-care is a behaviour in maintaining life, health, development, and life around it (7). In the concept of self-care, a person should be able to take responsibility for self-care and be involved in making decisions for his health (8). Self-care management of DM is successful or not depending on the motivation for care and self-awareness, specifically designed to control symptoms and avoid complications (9).

Primary health care nurses should introduce DM patients about the prevention and treatment of DM through health education and by equipping with the necessary screening and medication. Diabetes education is important, but it must be transferred to action or self-care activities to fully benefit the patient. Patient education is essential to raise awareness about DM due to ignorance and misunderstanding that is still widespread today (26). Most patients with diabetes can significantly reduce the chances of developing long-term complications by improving self-care activities. Despite this fact, compliance or adherence to these activities has been found to be low, especially when looking at long-term changes. That is why efforts are required for education in order to succeed in the transmission of all health information clearly and precisely. Thus for this purpose, media or tools are needed in the form of print media, billboard media, and electronic media (16). Implementation through structured health education is carried out in a programmed and systematic manner and is supported by specific methods needed by DM patients (27). It involves telenursing, which carries out the process of providing health

education and patient referrals. On the other hand, the therapeutic relationship between a nurse and her patient is still needed in the implementation of telenursing by using infrastructure such as internet and telephone networks and or using other media (17). This technology approach can be used as a benchmark for public health management to improve patient's quality of life with DM. This research was conducted to ensure the targets and goals for using the applications required for current needs of DM patients.

The results of self-care management in this study for the intervention group were better than the control group, which was given standard intervention from the public health center, even though both had the same effect on improving self-care management. Our results also reveal that the use of applications is more accessible, more efficient, and quite economical compared to conventional/standard interventions. In line with our results, Li et al. (28) stated that compared with the usual care mode, the mobile Health management model for patients with Type 2 DM improved the control rate of Haemoglobin A1c, and the mobile Health management mode had better cost effectiveness. Similarly, Boels et al. evaluated the effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone app in DM patients on insulin therapy and showed that education that sends automated application messages that act as behavioral triggers require less effort from healthcare providers and patients and can be a low-cost solution compared to other strategies. The authors stated that innovative solutions are needed to improve the cost- effectiveness of self-management for the increasing number of T2DM patients, and indicating that this trial will provide evidence on the effectiveness of a newly developed smartphone app, designed to trigger diabetes self-management (29). It was also consistent with the findings of Wang et al. who demonstrated that mobile health apps effectively improved self-management behaviors and quality of life in patients with chronic diseases (19). The mobile phone-based reminder and monitoring system encouraged patients to take steps toward better diabetes management (30). So that from the many possibilities, this structured educational application can be one of the interventions that are pretty effectively implemented and answer

the research hypothesis as a medium that can be implemented as an intervention in improving self-care management, especially in people with DM.

Structured education application and standard health promotion are two distinct approaches to improving self-care behavior in people with DM, and they influence behavior change in different ways. Structured educational apps deliver personalized, interactive educational content that users can access at any time, and they frequently include behavior-change-supporting features like goal setting and tracking. Individuals can take a more active role in their care and receive real-time feedback, which can help reinforce positive behaviour (31,32). On the other hand, standard health promotion relies on face-to-face interactions between patients and healthcare providers to help build rapport and trust. Providers can personalize their approach to individual patient needs and address behaviour change barriers. This approach may be especially beneficial for patients who require more intensive care or have complex healthcare requirements (30,33). In some cases, combining the two approaches may most effectively encourage people with diabetes to change their self-care behaviours (30). Overall, the two approaches have their own strengths and limitations, and the chosen approach may be determined by each patient's needs, preferences, and resources.

CONCLUSION

It was determined that structured educational applications increased self-care management, carried out for six weeks in people with DM. The use of the application was more influential when compared to the control group using conventional/standard interventions. On the other hand, the findings indicate that the application is more accessible, more efficient, and saves enough operational costs compared to conventional/standard interventions. Thus, we can state that the use of this application is deemed worthy of being an intervention, and it can be developed according to the needs or conditions in improving self-care management in people with DM and other conditions.

REFERENCES

1. Grady PA, Gough LL. Self-management: A comprehensive approach to the management of chronic conditions. *Am J Public Health*. 2014;104(8):e25-31.
2. Bayem M V, Oriaran MB, Olugbade AC, Ogbu DO. Self-Care Challenges among Diabetic Patients in a South-Southern Teaching Hospital, Nigeria. *Int J Caring Sci*. 2019;12(2):906-915.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2018 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2018;36(1):14-37.
4. The International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures. About Diabetes. 2021. Available from: [https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html#:~:text=Almost 1 in 2 \(240,living with type 1 diabetes](https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html#:~:text=Almost 1 in 2 (240,living with type 1 diabetes)
5. Ministry of Health. Infodatin Diabetes Mellitus. Jakarta, Indonesia; 2020.
6. Harris AN. Diabetes Self-management Education Provision by an Interprofessional Collaborative Practice Team: A Quality Improvement Project. *Nurs Clin North Am*. 2019;54(1):149-158.
7. Wang Z, Yin G, Jia R. Impacts of self-care education on adverse events and mental health-related quality of life in breast cancer patients under chemotherapy. *Complement Ther Med*. 2019;43:165-169.
8. Alligood MR. *Nursing Theorists and Their Work*. 9th edition. Elsevier; 2018.
9. Agustiningrum R, Kusbaryanto K. The Effectiveness of Diabetes Self Management Education on Self Care for Patients with Diabetes Mellitus: A Literature Review. *J Keperawatan Respati Yogyakarta*. 2019;6:558.
10. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia [Guidelines for the Management and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults in Indonesia]. PB PERKENI; 2021.
11. Diabetes UK. Diabetes self-management education. 2022. Available from: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/resources/resources-to-improve-your-clinical-practice/diabetes-self-management-education>
12. Findlay-White F, Slevin M, Carey ME, Coates V. "What's the point?": Understanding why people with type 2 diabetes decline structured education. *Clin Diabetes*. 2020;38(2):166-75.
13. Diabetes UK. Getting more of your patients on diabetes education courses. 2018:1-4.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. Type 2 diabetes adults Manag. 2022 (March). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553486/>

15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: Diagnosis and management [B] Evidence reviews for continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022:1-89.
16. Budhirianto S, Sumiaty N. SAPAWARGA Application as a Media for Communication and Information to the Community Regarding the COVID-19 Pandemic. *J Ekon Sos Hum*. 2022;3(05):35-53.
17. Scotia N. Practice Guidelines Telenursing. 2017:1-14.
18. Sunil Kumar D, Prakash B, Subhash Chandra BJ, Kadkol PS, Arun V, Thomas JJ. An android smartphone-based randomized intervention improves the quality of life in patients with type 2 diabetes in Mysore, Karnataka, India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1327-1332.
19. Wang L, Guo Y, Wang M, Zhao Y. A mobile health application to support self-management in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Clin Rehabil*. 2021;35(1):90-101.
20. Howland C, Despina L, Sindt J, Wakefield B, Mehr DR. Primary Care Clinic Nurse Activities with a Telehealth Monitoring System. *West J Nurs Res*. 2020;43(1):5-12.
21. Sharfina Z, Santoso H. An Indonesian Adaptation of the System Usability Scale (SUS). In: *The 8th International Conference on Advanced Computer Science and Information Systems (ICACSIS) 2016*. 2016.
22. Schmitt A, Gahr A, Hermanns N, Kulzer B, Huber J, Haak T. The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): Development and evaluation of an instrument to assess diabetes self-care activities associated with glycaemic control. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):1-14.
23. Ramadhani S, Fidiawan A, Andayani T, Endarti D. The Effect of Self-Care on Fasting Blood Glucose Levels in Type-2 Diabetes Mellitus Patients. *J Manaj DAN PELAYANAN Farm (Journal Manag Pharm Pract*. 2019;9(2).
24. Ang Ju Ying, Leo J-S, George D, Chan H-K. Inadequate Self-Care Behaviors among Malaysian Diabetic Patients: The Need for Action by Hospital Pharmacists. *J Pharm Pract Community Med*. 2018;4(2):51-54.
25. Larsen PD. *Lubkin's Chronic Illness: Impact and Intervention*. 10th edition. Jones & Bartlett Learning; 2017. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=V5hIDwAAQBAJ>
26. International Diabetes Federation. Recommendations for managing Type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017:5-20.
27. Wayunah W, Saefulloh M, Nuraeni W. Implementation of Structured Education Increases Self Efficacy and Reduces IDWG of Hemodialysis Patients at Indramayu Hospital. *J Pendidik Keperawatan Indones*. 2016;2:22.
28. Li J, Sun L, Hou Y, Chen L. Cost-Effectiveness Analysis of a Mobile-Based Intervention for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2021;(28):2021.
29. Boels AM, Rutten G, Zuithoff N, De Wit A, Vos R. Effectiveness of diabetes self-management education via a smartphone application in insulin-treated type 2 diabetes patients - Design of a randomised controlled trial ('TRIGGER study'). *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):1-10.
30. Banu B, Ko KC, Khan MMH, Ali L, Barnighausen T, Sauerborn R, et al. Effects of traditional versus m-Health educational interventions for diabetic patients: A randomised controlled trial in peripheral district of Bangladesh. *Diabetes Epidemiol Manag*. 2023;9:100106.
31. Liu K, Xie Z, Or CK. Effectiveness of mobile app-assisted self-care interventions for improving patient outcomes in type 2 diabetes and/or hypertension: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JMIR mHealth and uHealth*. JMIR Publications Inc. 2020;8.
32. Esferjani SV, Naghizadeh E, Albokordi M, Zakerkish M, Araban M. Effectiveness of a mobile-based educational intervention on self-care activities and glycemic control among the elderly with type 2 diabetes in southwest of Iran in 2020. *Arch Public Heal*. 2022;80(1):1-9.
33. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, Bollinger ST, Butcher MK, Condon JE, et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Educ*. 2017;43(5):449-464.

Factors Associated with Self-Management Behaviour among Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Factores asociados con el comportamiento de autogestión entre pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Fadli^{1,a,c*}, Nursalam^{2b}, Nilawati Uly^{3c}, Ratnasari Iskandar^{4c}, Haeril Amir^{5d}, Andi Sastria Ahmad^{6e}

SUMMARY

Objective: This study aims to analyse the associated factors with self-management behaviour in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Method:** The study used a cross-sectional approach with a total sample of 115 T2DM patients in Sidrap Regency, South Sulawesi, selected through multistage random sampling. Data were analysed with Chi-Square test and logistic regression. **Results:** Respondents with good self-management knowledge were 94 times more likely to manage the disease ($Ex(b) = 94.26$), and those with good self-efficacy were 54 times more likely to practice good self-management behaviour. **Conclusion:** Factors greatly affecting self-management are knowledge, self-efficacy, and family support. Self-management can also prevent complications.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, family support, self-efficacy, motivation, knowledge, self-management behaviour

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo analizar los factores asociados con el comportamiento de autocuidado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Método:** El estudio utilizó un enfoque transversal con una muestra total de 115 pacientes con DM2 en Sidrap Regency, South Sulawesi, seleccionados a través de un muestreo aleatorio de etapas múltiples. Los datos fueron analizados mediante la prueba de Chi-Cuadrado y regresión logística. **Resultados:** Los encuestados con buen conocimiento de automanejo tenían 94 veces más probabilidades de manejar la enfermedad ($Ex(b) = 94,26$), y aquellos con buena autoeficacia tenían 54 veces más probabilidades de practicar un buen comportamiento de automanejo.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.4>

ORCID: 0000-0001-9951-2679¹
ORCID: 0000-0002-9052-6983²
ORCID:0000-0002-1937-2889³
ORCID:0000-0002-7682-3500⁴
ORCID:0000-0002-2350-0150⁵
ORCID: 0000-0001-6722-2626⁶

¹Doctoral Student of Nursing, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga, Jalan Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, East Java 60115

²Nursing Department, Faculty of Nursing, Universitas Airlangga,

Recibido: 20 de marzo 2023
Aceptado: 15 abril 2023

Jalan Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, East Java 60115

⁴Faculty of Health, Mega Buana University, Jalan Andi Ahmad, Palopo, South Sulawesi 91913

⁵Faculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar
^eFaculty of Health, Mega Buana University, Jalan Andi Ahmad, Palopo, South Sulawesi 91913

*Corresponding author: Fadli

E-mail: fadli-2021@fkip-unair.ac.id

Address: Jalan Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Kec. Mulyorejo, Surabaya, East Java 60115; Jalan Andi Ahmad, Palopo, South Sulawesi 91913

Conclusión: *Los factores que afectan en gran medida el automanejo son el conocimiento, la autoeficacia y el apoyo familiar. El autocontrol también puede prevenir complicaciones.*

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2, apoyo familiar, autoeficacia, motivación, conocimiento, comportamiento de automanejo.*

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic progressive metabolic disorder involving elevated blood glucose levels due dysregulation of insulin hormone (1). DM has several categories, including type 1, type 2, maturity-onset diabetes of the young (MODY), gestational diabetes, neonatal diabetes, and secondary causes due to endocrinopathies, steroid use, etc. The main subtypes of DM are Type 1 diabetes mellitus (T1DM) and Type 2 diabetes mellitus (T2DM), which classically result from defective insulin secretion (T1DM) and/or action (T2DM) (2). T2DM affects approximately 422 million people worldwide (3). Based on the data from the International Diabetes Federation (IDF), in 2021, 537 million people had diabetes worldwide, i.e., approximately one in ten people. That number is estimated to be 643 million in 2030. Indonesia is the fifth-highest country with 19.5 million people with diabetes, and by 2045 is expected to increase by 28.6 million (4).

In addition to the increasing number of cases, DM also causes acute complications, such as diabetic ketoacidosis, nonketotic hyperosmolar, hypoglycaemia, and chronic complications, such as macroangiopathy, microangiopathy, and neuropathy (5). Complications increase the cost of survival and affect the quality of life. A study in Palestine showed that almost 34 % of people with diabetes had a poor quality of life (6). In this case, self-management is important in treating diabetes mellitus.

Self-management for type 2 diabetes treatment includes dietary regulation, physical activity/exercise, blood glucose monitoring, medication adherence, and self/foot care (7). Adherence will improve management's achievement, while poor blood sugar regulation can lead to poor glucose

control (8). In other words, compliance can prevent complications (9).

A past study involving 123 respondents shows that 62.6 % scored low on blood sugar monitoring indicators (10). A study in China shows that 50.4 % of diabetes patients' self-management was moderate and 33.6 % low (11). These studies indicate that many patients may not understand self-management thoroughly. The success of self-management can be influenced by several factors such as age, sex, education level, duration of suffering, knowledge, self-efficacy, burden of diabetes, family support (12,13).

Previous research has also shown that self-care and self-management educational interventions can improve patients' self-management (14). However, results have not been optimum, and many people are still unable to manage their disease independently. A self-management model based on self-regulation is needed to control emotions and self-concept. Families' knowledge and skills also need to be increased in helping patients overcome their problems. Therefore, this study aims to analyse the factors associated with self-management behaviour in T2DM patients.

METHOD

The design of this study was a cross-sectional, with data collected from Empagae Health Centre in Sidrap Regency. The dependent variable used in this study was self-management behaviour, and the independent variables were knowledge, motivation, emotional state, family support, and self-efficacy. The sample size was 115 T2DM patients recruited using the technique of multistage random sampling. The criteria were patients with T2DM, undergoing outpatient treatment in community health centers, able to communicate well, aged 35-60, having blood glucose levels between 71-380 mg/dL, and willing to participate. All participants were provided written consent and agreed to follow the study protocol approved by the Health Research Ethics Committee of the Faculty of Health, Mega Buana University, Palopo, Indonesia.

This study reveals the correlation between self-care behaviour and knowledge, motivation,

emotional aspects, family support, and self-efficacy of T2DM patients. The research questionnaire was divided into four parts: 1) demographic data, 2) T2DM self-management data using the diabetes self-management questionnaire (DSMQ) (15), 3) family support data using the health social support questionnaire, 4) knowledge about diabetes, emotional aspect assessed using problem areas in diabetic scale (PAIDS), motivation levels measured using the treatment self-regulation questionnaire (TSRQ), and self-efficacy tested using the diabetes self-efficacy scale (DMSES). The factors associated

with self-management behaviour were evaluated by using logistic regression analysis.

RESULTS

Table 1 shows that most women with T2DM did not have complications such as hypertension and stroke. The average age was pre-elderly, with an average length of T2DM suffering of 4.5 years. The average blood sugar value in the abnormal category was 253.8 mg/dL.

Table 1. Characteristics of Respondents (n=115)

Characteristics	Mean \pm SD	n (%)
Gender, n (%)		
Male	-	43 (37.4)
Female	-	72 (62.6)
Disease complications, n (%)		
No complications	-	63 (54.8)
There are complications	-	52 (45.2)
Age, years (\pm Up to)	50.5 \pm 8.39	-
Length of suffering from DM, years (\pm up to)	4.6 \pm 3.40	-
Blood sugar value, mg/dL (\pm up to)	253.8 \pm 43.86	-

Table 2 shows that 61 respondents' knowledge about self-management was good, and 25 were low. The p-value from the Chi-Square test was 0.0001, which implies a relationship between knowledge and self-management. Meanwhile, 54 respondents' self-efficacy was good, and 32 were low. The Chi-Square shows a p-value of 0.0001, implying a relationship between self-efficacy and self-management. Regarding family support, 45 participants' self-management was good. Meanwhile, 33 respondents with lacked family support showed less optimal self-management. The Chi-Square test results show a p-value of 0.0001, suggesting a relationship between family support and self-management.

Thirty respondents with high motivation showed good self-management, and 33 with low motivation showed poor self-management. The Chi-Square test showed a p-value of 0.024,

suggesting a link between motivation and self-management. Likewise, 29 people with good emotional regulation showed good self-management, and 37 others with poor emotional regulation showed poor self-management. The Chi-Square test shows a p-value of 0.001, suggesting a relationship between emotional aspects and self-management.

Table 3 indicates that motivation and emotional aspects were not included in multivariate modelling (p-value > 0.25). Meanwhile, knowledge, self-efficacy, and family support factors were included. The findings show that the link between knowledge and T2DM self-management was the most significant (p=0.0001). Exp (B) value was 94.26, meaning someone with good knowledge has 94.3 times the opportunity to conduct T2DM self-management well.

FACTORS ASSOCIATED WITH SELF-MANAGEMENT BEHAVIOUR

Table 2. Factors Associated with Self-Management Behaviour in T2DM Patients (n=115)

Variable	Self-Management Behaviour				Total		p
	Good		Poor		n=115	%	
	n= 74	%	n=41	%			
Diabetes knowledge							
Have better knowledge	61	53.0	16	13.9	77	67.0	<0.001
Have less knowledge	13	11.3	25	21.7	38	33.0	
Self-efficacy							
Have better self-efficacy	54	47.0	9	7.8	63	54.8	<0.001
Have less self-efficacy	20	17.4	32	27.8	52	45.2	
Family support							
Good	45	39.1	8	7.0	53	46.1	<0.001
Have less	29	25.2	33	28.7	62	53.9	
Motivation							
Good	30	26.1	8	7.0	38	33.0	0.024
Low	44	38.3	33	28.7	77	67.0	
Emotional aspects							
Good	29	25.2	4	3.5	33	28.7	0.001
Low	45	39.1	37	32.2	82	71.3	

Table 3. Analysis Factors Associated with Self-Management Behaviour among Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Variable	P	OR (Exp B)	95% CI	
			Min	Max
Diabetes knowledge	<0.001	94.26	8.94	752.19
Self-efficacy	<0.001	42.57	3.58	247.25
Family support	0.023	0.153	0.02	0.84

DISCUSSION

Self-management for type 2 diabetes treatment includes dietary regulation, physical activity/exercise, blood glucose monitoring, medication adherence, and self/foot care (7). Patients need to be self-disciplined to carry out this to improve management outcomes. Non-adherence may increase blood sugar levels, which means poor glucose control (8). Compliance is crucial to improving quality of life and preventing complications (9).

Quality of self-management is influenced by factors such as age, gender, level of education,

duration of type 2 diabetes, knowledge, self-efficacy, stress, and family support (13).

This study shows that self-efficacy is integral (p-value of 0.0001). For example, self-efficacy or the ability to organize and perform specific tasks to obtain expected results (10), can alter a person's way of thinking, feeling, and acting (16). According to the Health Belief Model (HBM), supposing a person has certain knowledge, attitudes, and skills to do something, without high self-efficacy, they may not act on it (17). A study in Thailand reported a relationship between self-efficacy and self-care, with a p-value for diabetes knowledge of 0.001(18).

High self-efficacy also promotes adherence to recommended treatment regimens for chronic diseases to care for oneself. Self-efficacy can also mean high confidence or trust. Someone with high confidence tends to perform DM self-management. Diabetes self-management education intervention has been shown to be effective in dealing with type 2 diabetes mellitus. Furthermore, DSME has a positive effect on lifestyle changes and the self-care of T2DM patients (19).

The bivariate analysis also shows a significant relationship between knowledge and self-management with $p=0.0001$ (10). Good self-management depends on willingness, high motivation, and sufficient DM knowledge. For example, dietary knowledge is important for T2DM patients to avoid complications. Pedagogic interventions can be optimised to increase patients' knowledge about the disease, management, treatment, interactions, diets, physical activities, and optimisation of existing health facilities. However, patients are often aware of the dietary recommendations but do not follow them because the foods are not tasty. They eat what they want once no serious symptoms are noticed. In this case, knowledge and awareness are not enough and should be followed by changing behaviour to improve survival and life quality (20). Therefore, social support from family is needed.

Previous studies also show that patients did not have sufficient knowledge about self-management. Education on self-care and self-management has not been optimal, and many people cannot manage their disease (14). This study has shown that the factors affecting self-management are knowledge, self-efficacy, and family support. Therefore, educational interventions can focus on these aspects. Family members need to be educated as well to support patients in managing their disease. Additionally, a spiritual approach is needed to help patients improve their emotional regulations and self-concepts.

Lastly, the limitation of this research is that it does not address the spiritual approach. Future research can develop self-management behaviour interventions that integrate spiritual aspects through different theoretical approaches. Future

research can also focus on families' knowledge and skills in helping patients overcome their disease problems and improve life quality.

CONCLUSION

This study showed that the factors influencing self-management were knowledge, self-efficacy, and family support. Educational interventions can therefore focus on these aspects. Family members also need to be trained to help patients manage their illness. Additionally, a spiritual approach is necessary to help patients improve their emotional adjustment and self-concept.

Acknowledgments

The author is grateful to the Faculty of Health, Mega Buana University, Palopo and Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia for supporting this study.

Funding

The author(s) received financial support for this article's research, authorship, and publication from the institution.

Authors' Contributions

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

Conflict of Interest

The author(s) declared no potential conflicts of interest concerning this article's research authorship and/or publication.

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 permission from Faculty of Health, Mega Buana University, Palopo, Indonesia.

REFERENCES

1. Mosleh RSA, Jarrar YB, Zyoud S, Morisky DE. Factors related to diabetes self-care management behaviors among patients with type II diabetes in Palestine. *J Appl Pharm Sci.* 2017;7(12):102-109.
2. Joyce B, Jane H. *Medical Surgical Nursing: Clinical Management for Positive Outcomes*, 8th Ed. St.Louis. Missouri: Saunders Elsevier; 2014.
3. Moura NDS, Lopes BB, Teixeira JJD, Oria MOB, Vieira NFC, Guedes MVC. Literacy in health and self-care in people with type 2 diabetes mellitus. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(3):700-706.
4. IDF. IDF Diabetes Atlas Ninth edition 2021. In International Diabetes Federation. [Internet]. 2021. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
5. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.* 2020;2020:1-17.
6. Tietjen AK, Ghandour R, Mikki N, Jerdén L, Eriksson JW, Norberg M, et al. Quality of life of type 2 diabetes mellitus patients in Ramallah and al-Bireh Governorate–Palestine: A part of the Palestinian diabetes complications and control study (PDCCS). *Qual Life Res.* 2021;30(5):1407-1416.
7. Hidayah M. The Relationship between Self-Management Behaviour and Blood Glucose Level in Diabetes Mellitus Type 2 Patient in Pucang Sewu Health Center, Surabaya. *Amerta Nutr.* 2019;3(3):176-182.
8. Hsu HC, Lee YJ, Wang RH. Influencing Pathways to Quality of Life and HbA1c in Patients With Diabetes: A Longitudinal Study That Inform Evidence-Based Practice. *Worldviews Evidence-Based Nurs.* 2018;15(2):104-112.
9. Pereira EV, Tonin FS, Carneiro J, Pontarolo R, Wiens A. Evaluation of the application of the diabetes quality of life questionnaire in patients with diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(1):59-65.
10. Hidayah N, Kristan, Arbiansih, Supu NM, Latif AI, Amir H. Telehealth Model in Improving Health Service during COVID-19 Pandemic. *Gac Med Caracas.* 2022;130(4):873-878.
11. Qi X, Xu J, Chen G, Liu H, Liu J, Wang J, et al. Self-management behavior and fasting plasma glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus over 60 years old: multiple effects of social support on quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):1-15.
12. Lin K, Park C, Li M, Wang X, Li X, Li W, et al. Effects of depression, diabetes distress, diabetes self-efficacy, and diabetes self-management on glycemic control among Chinese population with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;131:179-186.
13. 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.
14. Hailu FB, Moen A, Hjortdahl P. Diabetes self-management education (DSME) – Effect on knowledge, self-care behavior, and self-efficacy among type 2 diabetes patients in Ethiopia: A controlled clinical trial. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:2489-2499.
15. Schmitt A, Gahr A, Hermanns N, Kulzer B, Huber J, Haak T. The Diabetes Self-Management Questionnaire (DSMQ): development and evaluation of an instrument to assess diabetes self-care activities associated with glycaemic control. *J Heal Qual Life Outcomes.* 2013;11(138):1-14.
16. Umam MH, Solehati T, Purnama D. Overview of the Quality of Life of Patients with Diabetes Melitus. *J Kesehat Kusuma Husada.* 2020;11(1):70-80.
17. Rondhianto, Kusnanto, Melaniani S. The effect of diabetes self-management education, based on the health belief model, on the psychosocial outcome of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2018;9(11):1718-1723.
18. Wichit N, Mnatzaganian G, Courtney M, Schulz P, Johnson M. Randomized controlled trial of a family-oriented self-management program to improve self-efficacy, glycemic control and quality of life among Thai individuals with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123(2017):37-48.
19. Ernawati U, Wihastuti TA, Utami YW. Effectiveness of diabetes self-management education (DSME) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients: Systematic literature review. *J Public health Res.* 2021;10(2):404-408.
20. Tietjen AK, Ghandour R, Mikki N, Jerdén L, Eriksson JW, Norberg M, et al. Quality of life of type 2 diabetes mellitus patients in Ramallah and al-Bireh Governorate–Palestine: A part of the Palestinian diabetes complications and control study (PDCCS). *Qual Life Res.* 2021;30(5):1407-1416.

Validity and Reliability Test of Rome IV Functional Dyspepsia Diagnostic Questionnaire (R4-FDDQ) on Indonesian Population

Prueba de validez y confiabilidad del Cuestionario de diagnóstico de dispepsia funcional de Roma IV (R4-FDDQ) en la población de Indonesia

Muhammad Muhibbuddin Hilmy Asari^{1a}, Hanif Ardiansyah Sulistya^{2a}, Pudji Lestari^{3b},
Muhammad Miftahussurur^{4c,d*}

SUMMARY

Introduction: Currently there has not been a specific instrument to assess the presence of functional dyspepsia, which is specially designed for the Indonesian population. The main objective was to determine the validity and reliability of the Indonesian version of the Rome IV Functional Dyspepsia (FD) Questionnaire Criteria. **Methods:** A total of 80 participants (age ≥ 21 years) with a complaint of dyspepsia were recruited. The Kruskal-Wallis test is used to analyze the difference between demographic data and the type of FD. Pearson's product-moment correlation and Cronbach's alpha tests were used to assess the validity and reliability. **Results:** The participants were mostly dominated by females (66.75 %), with an age average of 43.26 ± 12.692 , obese (41.25 %), and Javanese (92.50 %). Most

participants are classified as not having functional dyspepsia (77.50 %). Based on the questionnaire, most participants that fulfill the criteria for functional dyspepsia sub-type are classified into postprandial distress syndrome (8.8 %). There were no significant differences between gender, age, BMI, and ethnicity with the type of FD, with each of them indicating $p > 0.01$. The validity test was confirmed valid with the r-value greater than the r-table ($r > 0.26$, $p < 0.01$). The translated questionnaire also confirmed an acceptable reliability level ($\alpha = 0.79$). **Conclusion:** The Indonesian version of the Rome IV Functional Dyspepsia Questionnaire Criteria was valid and reliable and can be used as a screening tool in diagnosing functional dyspepsia in the Indonesian population.

Keywords: Functional dyspepsia, Rome IV, validity, reliability, human and disease.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.5>

ORCID: 0000-0002-5636-39061

ORCID: 0000-0002-5032-27752

ORCID: 0000-0003-4725-46763

ORCID: 0000-0003-1415-60334

^aFaculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

^bDepartment of Public Health Science, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Recibido: 29 de noviembre 2022

Aceptado: 28 de marzo 2023

^cDivision of Gastroentero-Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine-Dr. Soetomo Teaching Hospital, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

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

*Corresponding Author:

Prof. Muhammad Miftahussurur, MD. Ph.D

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

Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No.47, Surabaya, Indonesia

Phone: (031) 5020251

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

RESUMEN

Introducción: Actualmente no existe un instrumento específico para evaluar la presencia de dispepsia funcional, el cual está especialmente diseñado para la población indonesia. El objetivo principal fue determinar la validez y confiabilidad de la versión indonesia de los criterios del cuestionario de dispepsia funcional (FD) de Roma IV. **Métodos:** Se reclutaron un total de 80 participantes (edad ≥ 21 años) con queja de dispepsia. La prueba de Kruskal-Wallis se utiliza para analizar la diferencia entre los datos demográficos y el tipo de DF. Se utilizaron la correlación producto-momento de Pearson y las pruebas alfa de Cronbach para evaluar la validez y confiabilidad. **Resultados:** Los participantes fueron mayoritariamente femeninos (66,75 %), con edad promedio $43,26 \pm 12,692$, obesos (41,25 %) y javaneses (92,50 %). La mayoría de los participantes se clasifican como sin dispepsia funcional (77,50 %). Según el cuestionario, la mayoría de los participantes que cumplen los criterios para el subtipo de dispepsia funcional se clasifican en el síndrome de malestar posprandial (8,8 %). No hubo diferencias significativas entre sexo, edad, IMC y etnia con el tipo de DF, indicando cada uno de ellos una $p > 0,01$. La prueba de validez se confirmó como válida con un valor de r mayor que la tabla de r ($r > 0,26$, $p < 0,01$). El cuestionario traducido también confirmó como nivel de confiabilidad aceptable ($\alpha = 0,79$). **Conclusión:** La versión indonesia de los Criterios del Cuestionario de dispepsia funcional de Roma IV fue válida y confiable y puede usarse como una herramienta de detección para diagnosticar la dispepsia funcional en la población indonesia.

Palabras clave: Dispepsia funcional, Roma IV, validez, fiabilidad, humano y enfermedad.

INTRODUCTION

Functional dyspepsia (FD) is defined as a group of symptoms that causes uncomfortable feelings in the upper abdominal in which the type of cause can be divided into postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain syndrome (EPS) (1). The estimated global prevalence of FD ranges between 4.8-7.2 % (2). To this date, there has not been a specific study about the prevalence of FD in Indonesia. While the proposed mechanisms of FD are suspected to involve multiple mechanisms, it is commonly associated with psychosocial aspects and decreased quality of life (3,4). While symptom assessment is crucial

and further testing available in primary care is sometimes only *Helicobacter pylori* testing, the diagnosis can't be definitive yet (5). The gold standard to diagnose FD remains only by endoscopy, and a normal result characterizes it, sometimes accompanied by gastric hyperemia and without any organic lesion (6,7).

Over the past decade, development in the field of FD has led to an increase in questionnaires used for diagnosis establishment. The Rome IV Functional Dyspepsia Diagnostic Questionnaire (R4-FDDQ) is a to-the-point 7-item questionnaire developed to help diagnose FD (8). It has been used in various clinical studies (9,10). The R4-FDDQ can help establish the diagnosis of FD compared to the diagnosis by gastroenterologists (11). It can also help rule out the differential diagnosis of FD. Thus, it may help to evaluate the treatment given to the patients (12). The questionnaire has been translated into several languages, including Arabic, Cantonese Chinese, Japanese, Spanish, and Portuguese (13-16), yet to be translated into Bahasa Indonesia. Indonesia is a country consisting of multi-ethnicity, so a simple translation could not be performed without considering cross-cultural factors (17). This study aimed to determine the validity and reliability of the Indonesian-translated version of R4-FDDQ.

METHODS

Translations and cultural adaptations

The English version of the Rome IV Functional Dyspepsia Diagnostic Questionnaire (R4-FDDQ) consists of 7 questions assessing the frequency, uncomfortable feeling, and pain in the upper abdominal pain which can be present in dyspepsia patients. The translated questionnaire maintained the original structure to assess the type of functional dyspepsia in the patients. The translation process was conducted with self-translating. There was a modification after the translation process, reducing the questions to 6 questions because of the ambiguity and similarity of one question with another question. Based on the Rome Foundation scoring algorithm for R4-FDDQ, this specific question doesn't indicate any significance in affecting the result.

Study design and population

The study was prospective and involved 80 participants (21 years and older) with a complaint of dyspepsia in the inpatient and outpatient gastroenterology clinic of Siti Khodijah Sepanjang Hospital Sidoarjo from November 2021 until August 2022. The presence of uncomfortable feelings and pain in the abdomen was definitive in suspecting dyspepsia. None of the participants are excluded. All participants are recruited through their medical records. The participants filled out the R4-FDDQ through offline and online interviews. Demographic data (gender, age, and ethnicity) and body mass index (BMI) were collected from all participants. The BMI is classified based on Asia-Pacific classification as follows: <math> < 18.5 \text{ kg/m}^2 </math> (underweight), $18.5\text{-}22.9 \text{ kg/m}^2$ (normal), $23\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ (overweight), $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (obese) (18). The type of functional dyspepsia is divided into postprandial distress syndrome (PDS) and epigastric pain (EPS) (19). Informed consent was obtained from all participants, and Research Ethical Committee approved the ethical clearance of this study of Siti Khodijah Sepanjang Hospital Sidoarjo by the letter number 030KET-KEPK/IX-2021.

Statistical analysis

Mean (\pm standard deviation), number (n), and percentage (%) are used to analyze the descriptive analysis. The Kruskal-Wallis test was used to analyze the difference between gender, age, BMI, and ethnicity with the type of FD. For the validity test, the Pearson product-moment correlation test was used to assess the validity by comparing the correlation value (r-count) to the correlation table value (r-table) and observing the significance value (p-value) ($r > 0.26$, $p < 0.01$). Cronbach's alpha was used to assess the reliability by observing the alpha's value. The interpretation of the alpha's value can be evaluated as follows: excellent (> 0.9), good (> 0.8), acceptable (> 0.7), questionable (> 0.6), poor (> 0.5), and unacceptable (< 0.5). All statistical analysis was processed with IBM SPSS Statistics version 25.0.

RESULTS

Table 1 shows that participants are mostly dominated by females (66.75 %), followed by males (33.75 %). The participant's age average at 43.26 ± 12.69 . The participant's age is classified into 17-25 years old (10 %), 26-35 years old (18.75 %), 36-45 years old (30 %), 46-55 years old (25 %), 56-65 years old (13 %), and > 65 years old (2.5 %). The participant's BMI average at 24.59 ± 4.12 . The participant's BMI is classified into underweight (7.5 %), normal (32.5 %), overweight (18.75 %), and obese (41.25 %). Most participants are also classified as Javanese (92.5 %), followed by non-Javanese (7.5 %).

Table 1 also shows that most participants were not classified into functional dyspepsia (77.5 %). Based on the questionnaire result, most sub-type of functional dyspepsia is dominated mainly by the postprandial distress syndrome sub-type (8.8 %). For 62 participants that were classified as not FD, they were dominated by females (64.5 %), with age ranges between 36-45 years old (35.5 %) and a mean and SD value of 44.15 ± 11.86 , obese (40.3 %) with mean and SD value of 24.59 ± 4.01 , and Javanese (93.5 %). For 7 participants that were classified as PDS, they were dominated by females (71.4 %), with age ranges varying from 17-25 years old, 26-35 years old, and 36-45 years old, with each of the age groups having 2 participants, with a mean and SD value of 34.29 ± 8.9 , obese (57.1 %) with a mean and SD value of 25.37 ± 4.53 , and Javanese (85.7 %). For 5 participants that were classified as EPS, they were dominated by females (80 %), with age ranges between 17-25 years old (40 %) with a mean and SD value of 39.2 ± 21.97 , normal (100 %) with a mean and SD value of 20.78 ± 0.87 , and Javanese (80 %). For 6 participants that were classified as overlapping between PDS and EPS, they were dominated by females (66.7 %), with age ranges between 46-55 years old (50 %) with a mean and SD value of 48 ± 13.45 , obese (66.7 %) with a mean and SD value of 26.83 ± 5.08 , and Javanese (100 %). There were no significant differences between gender ($p = 0.900$), age ($p = 0.203$), BMI ($p =$

VALIDITY AND RELIABILITY TEST

Table 1. Characteristics of the study participant

Characteristic	Mean ± SD (n = 80)	Not classified as FD (n = 62)	PDS (n = 7)	EPS (n = 5)	Overlap between PDS and EPS (n = 6)	p-value
Gender						0.900
Male	27 (33.75 %)	22 (35.5 %)	2 (28.6 %)	1 (20 %)	2 (33.3 %)	
Female	53 (66.25 %)	40 (64.5 %)	5 (71.4 %)	4 (80 %)	4 (66.7 %)	
Age	43.26 ± 12.69	44.15 ± 11.86	34.29 ± 8.9	39.2 ± 21.97	48 ± 13.45	0.203
17-25 years old	8 (10 %)	4 (6.45 %)	2 (28.6 %)	2 (40 %)	0 (0 %)	
26-35 years old	15 (18.75 %)	10 (16.1 %)	2 (28.6 %)	1 (20 %)	2 (33.3 %)	
36-45 years old	24 (30 %)	22 (35.5 %)	2 (28.6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
46-55 years old	20 (25 %)	16 (25.8 %)	1 (14.3 %)	0 (0 %)	3 (50 %)	
56-65 years old	11 (13 %)	9 (14.5 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	1 (16.7 %)	
>65 years old	2 (2.5 %)	1 (1.55 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	
BMI	24.59 ± 4.12	24.59 ± 4.01	25.37 ± 4.53	20.78 ± 0.87	26.83 ± 5.08	0.079
Underweight	6 (7.5 %)	5 (8.1 %)	1 (14.3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Normal	26 (32.5 %)	19 (30.6 %)	1 (14.3 %)	5 (100 %)	1 (16.65 %)	
Overweight	15 (18.75 %)	13 (21 %)	1 (14.3 %)	0 (0 %)	1 (16.65 %)	
Obese	33 (41.25 %)	25 (40.3 %)	4 (57.1 %)	0 (0 %)	4 (66.7 %)	
Ethnicity						0.542
Javanese	74 (92.5 %)	58 (93.5 %)	6 (85.7 %)	4 (80 %)	6 (100 %)	
Non-Javanese	6 (7.5 %)	4 (6.5 %)	1 (14.3 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	

SD, standard deviation; BMI, body mass index; FD, functional dyspepsia; PDS, postprandial distress syndrome; EPS, epigastric pain syndrome.

0.079), and ethnicity (p = 0.542) with the type of FD. All of them indicate p >0.05.

Table 2 showed a valid result from the validity test of the Indonesian version of R4-FDDQ. From the 6 questions, 3 questions show a moderate correlation (question 1 = 0.622; question 5 = 0.647; question 6 = 0.616). The other 3 questions show a strong correlation (question 2 = 0.802; question 3 = 0.763; question 4 = 0.759). The validity of the Indonesian version of R4-FDDQ is demonstrated by the fact that the r-count of each question is higher than the r-table and the

significance value is less than 0.01 (r >0.26, p <0.01).

Table 3 showed a reliable result from the reliability test of the Indonesian version of R4-FDDQ.

The result indicates a Cronbach's alpha value of 0.79. This can be interpreted as a reliable questionnaire because Cronbach's alpha value is more than 0.7. The level of reliability of this questionnaire indicates acceptable reliability. This finding shows that the Indonesian version of R4-FDDQ is reliable.

Table 2. Pearson correlation coefficient of the Indonesian version of R4-FDDQ

Item	r	α
Question 1 In the last 3 months, how often did you feel so full after a regular-sized meal (the amount you normally eat) that it interfered with your usual activities? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda merasa sangat kenyang setelah memakan makanan dengan porsi normal (jumlah yang biasa Anda makan) sehingga mengganggu aktivitas Anda?	0.622	<0.01
Question 2 Has it been 6 months or longer since you started having these episodes of fullness after meals that were severe enough to interfere with your usual activities? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasakan kekenyangan setelah memakan makanan yang cukup berat sehingga mengganggu aktivitas Anda?	0.802	<0.01
Question 3 In the last 3 months, how often were you unable to finish a regular-sized meal because you felt too full? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda tidak dapat menghabiskan makanan dengan porsi normal karena merasa terlalu kenyang?	0.763	<0.01
Question 4 Has it been 6 months or longer since you started having these episodes of feeling too full to finish regular-sized meals? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasa terlalu kenyang untuk menghabiskan makanan dengan porsi normal tersebut?	0.759	<0.01
Question 5 In the last 3 months, how often did you have pain or burning in the middle part of your upper abdomen (above your belly button but not in your chest), that was so severe that it interfered with your usual activities? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda merasakan nyeri atau rasa terbakar di bagian tengah perut bagian atas (di atas pusar, tetapi tidak di dada), yang cukup berat sehingga mengganggu aktivitas Anda?	0.647	<0.01
Question 6 Has it been 6 months or longer since you started having this pain or burning in the middle part of your upper abdomen? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasakan nyeri atau rasa terbakar di bagian tengah perut bagian atas tersebut?	0.616	<0.01

r, Pearson correlation coefficient; α , p-value

Table 3. Cronbach's alpha of the Indonesian version of R4-FDDQ

Question	Cronbach's alpha
Question 1 In the last 3 months, how often did you feel so full after eating a normal portion of food (the amount you normally eat) that it interfered with your activities? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda merasa sangat kenyang setelah memakan makanan dengan porsi normal (jumlah yang biasa Anda makan) sehingga mengganggu aktivitas Anda?	0.79
Question 2 Has it been 6 months or more since you started feeling full after eating food that was heavy enough to interfere with your activities? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasakan kekenyangan setelah memakan makanan yang cukup berat sehingga mengganggu aktivitas Anda?	
Question 3 In the last 3 months, how often did you not finish a normal portion of food because you felt too full? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda tidak dapat menghabiskan makanan dengan porsi normal karena merasa terlalu kenyang?	
Question 4 Has it been 6 months or more since you started feeling too full to finish these normal portions of food? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasa terlalu kenyang untuk menghabiskan makanan dengan porsi normal tersebut?	
Question 5 During the past 3 months, how often did you have pain or burning in the center of your upper abdomen (above the belly button, but not in the chest), which was severe enough to interfere with your activities? Selama 3 bulan terakhir, seberapa sering Anda merasakan nyeri atau rasa terbakar di bagian tengah perut bagian atas (di atas pusar, tetapi tidak di dada), yang cukup berat sehingga mengganggu aktivitas Anda?	
Question 6 Has it been 6 months or more since you started experiencing this pain or burning in the center of the upper abdomen? Apakah sudah 6 bulan atau lebih sejak Anda mulai merasakan nyeri atau rasa terbakar di bagian tengah perut bagian atas tersebut?	

DISCUSSION

Statistical analysis shows a valid result of the Indonesian version of R4-FDDQ. The reliability test shows acceptable reliability. According to reports, using a standard instrument is crucial for creating clinical research. Many issues in primary healthcare can be evaluated by certain questionnaires, which can also help to establish the diagnosis of the disease (9,19). R4-FDDQ evaluates symptoms and quality of life in the dyspepsia patient. The subscale of the question determines the type of functional dyspepsia. The symptoms of functional dyspepsia are evaluated by the onset and frequency of postprandial fullness, early satiation, and epigastric pain in the patients (20).

The validity of a questionnaire analyzes whether the questionnaire measures what it is intended to (21). The Indonesian version of R4-FDDQ indicates a valid result. Several factors may affect the result of the validity, which are the demographic distribution, the interview dynamics with the participants, and the status of the participants, which are hospitalized participants (inpatients and outpatients) (22). Each of the questions tested has a moderate to strong correlation. The highest correlation coefficient is from question 2. This can be interpreted that these questions represent how well it is to fit the diagnostic criteria of functional dyspepsia. This result is also similar to another study that reported R4-FDDQ could be used to diagnose functional dyspepsia in a large population (23). This finding suggests that the Indonesian version of R4-FDDQ can be used as a valid instrument to help establish the diagnosis of FD in the Indonesian population.

The reliability of a questionnaire measures how consistent the questionnaire's results are (21). The Indonesian version of R4-FDDQ indicates an acceptable reliable result. Several factors may affect the result reliability, which are the language used in the questionnaire, the psychological and physical factors of the participants, and how trained the interviewer is (24). The acceptable reliability of the questionnaire indicates how reliable it is in measuring the patient's symptoms, which is based on the questionnaire to help establish the diagnosis of functional dyspepsia. This result is similar to another study that reported

R4-FDDQ could be relied on to help establish the diagnosis of functional dyspepsia (25). This finding suggests that the Indonesian version of R4-FDDQ can be relied on to help establish the diagnosis of FD in the Indonesian population.

A total of 80 participants were involved in this research. The participants well demonstrated the Indonesian population as this research was dominated by Javanese, which is the most common ethnic group in Indonesia (26). Most participants are also dominated by females. This finding was also reported in another study (27). Most participants are also mostly classified as 36-45 years old. However, this finding was slightly different in another study which reported that most FD patients are classified as 46-60 years old, followed by 31-45 years old (19). Most participants are also classified as obese. This finding was also reported in another study (28). The findings of this report suggest that dyspepsia patient is more common in females, aged around 36-45 years old, people with obesity, and come from Java.

This study had several limitations. The sample size was relatively too small. Because of the cross-sectional design, the ability of the translated version of R4-FDDQ to assess the diagnosis after endoscopy could not be evaluated. The translation process merely depended on the self-translating rather than comparing the results between re-translated and post re-translated versions of this questionnaire. Lastly, the symptoms present when the participant answered the questionnaire could affect the questionnaire result.

CONCLUSION

This study confirmed that translated version of R4-FDDQ is valid and reliable. The questionnaire can be used as a screening tool for diagnosing functional dyspepsia. Endoscopy examination remains a definitive examination in diagnosing functional dyspepsia.

Acknowledgments

The author would like to thank Siti Khodijah Sepanjang Hospital Sidoarjo and the Faculty

of Medicine of Universitas Airlangga for their support in conducting this research.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Suzuki H. The Application of the Rome IV Criteria to Functional Esophagogastrointestinal Disorders in Asia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(3):325.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterol.* 2021;160(1):99-114.e3.
3. Simadibrata M, Dadang K, Murdani M, Ari A, Syam F, Fauzi A, et al. Management of Dyspepsia and *Helicobacter pylori* Infection National Consensus Editor. 2014.
4. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(13):222-232.
5. Miftahussurur M, Oktaricha H, Sugihartono T. Clinical Outcome Controversy in *Helicobacter pylori* Infection. *The Indonesian J Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy.* 2020;21(2):146-152.
6. Butar Butar CN. Profile of *Helicobacter Pylori* in Patients with Functional Dyspepsia at Dr. Soetomo In 2015. 2017. Available from: <http://lib.unair.ac.id>
7. Donnelly H, Nolan T. Dyspepsia: When to refer for endoscopy. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice.* 2019;12(3):144-148.
8. Futagami S, Yamawaki H, Agawa S, Higuchi K, Ikeda G, Noda H, et al. New classification Rome IV functional dyspepsia and subtypes. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(September).
9. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, Chang L, Chey W, Crowell MD, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterol.* 2016;150(6):1481-1491.
10. Burki TK. Modifying Rome IV for clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(2):116.
11. Velasco-Benítez CA, Gómez-Oliveros LF, Rubio-Molina LM, Tovar-Cuevas JR, Saps M. Diagnostic Accuracy of the Rome IV Criteria for the Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(4):538-541.
12. Ho L, Chen S, Ho FF, Wong CHL, Ching JYL, Cheong PK, et al. Comparing diagnostic performance of Cantonese Chinese version of Rome IV criteria and a short Reference Standard for functional dyspepsia in China. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):1-11.
13. Khayat A, Algethami G, Baik S, Alhajori M, Banjar D. The Effect of Using Rome IV Criteria on the Prevalence of Functional Abdominal Pain Disorders and Functional Constipation among Children of the Western Region of Saudi Arabia. *Glob Pediatr Health.* 2021;8.
14. Duenas A, Velasco C, Rossy Ramirez C, Escandón V, Saps M. Reproducibility of the Rome IV Questionnaire for Pediatric Digestive Symptoms In Spanish For Functional Gastrointestinal Disorders In Schoolchildren And Adolescents From Colombia, South America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(S1).
15. Otani K, Watanabe T, Takahashi K, Nadatani Y, Fukunaga S, Hosomi S, et al. Prevalence and risk factors of functional constipation in the Rome IV criteria during a medical check-up in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2157-2164.
16. Caetano AC, Costa D, Silva-Mendes S, Correia-Pinto J, Rolanda C. Constipation: Prevalence in the Portuguese community using Rome IV—Associated factors, toilet behaviours and healthcare seeking. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(4):376.
17. Rabin R, Gudex C, Selai C, Herdman M. From translation to version management: A history and review of methods for the cultural adaptation of the EuroQol five-dimensional questionnaire. *Value Health.* 2014;17(1):70-76.
18. Pan WH, Yeh WT. How to define obesity? Evidence-based multiple action points for public awareness, screening, and treatment: An extension of Asian-Pacific recommendations. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17.
19. Piotrowicz G, Stępień B, Rydzewska G. Socio-demographic characteristics of patients with diagnosed functional dyspepsia. *Prz Gastroenterol.* 2013;8(6):354.
20. Stanghellini V, Orsola-Malpighi PS. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. *Digestive Diseases.* 2017;35(S1):14-17.
21. Tsang S, Royse CF, Terkawi AS. Guidelines for developing, translating, and validating a questionnaire in perioperative and pain medicine. *Saudi J Anaesth.* 2017;11(Suppl 1):S80.
22. Kim H, Lee K, Chang S, Kang G, Tak Y, Lee M, et al. Factors Affecting the Validity of Self-Reported Data on Health Services from the Community Health Survey in Korea. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):1040.

VALIDITY AND RELIABILITY TEST

23. Zacharakis G, Al-Ghamdi S, AlZahrani J, Almasoud A, Arahmane O, AlShehri A, et al. Effects of the Rome IV Criteria to Functional Dyspepsia Symptoms in Saudi Arabia: Epidemiology and Clinical Practice. *Korean J Gastroenterol*. 2020;76(6):304-313.
24. Zhu J, Han L. Analysis on the Main Factors Affecting the Reliability of Test Papers. *J Language Teaching and Research*. 2011;2(1).
25. Baaleman DF, Velasco-Benítez CA, Méndez-Guzmán LM, Benninga MA, Saps M. Journal of Neurogastroenterology and Motility Can We Rely on the Rome IV Questionnaire to Diagnose Children with Functional Gastrointestinal Disorders? *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(4):626-631.
26. Population Census 2010 - Population by Region, Urban/Rural Area, and Gender. Indonesia. <https://sp2010.bps.go.id/index.php/site/tabel?tid=264&wid=0>
27. Kim YS, Kim N. Functional Dyspepsia: A Narrative Review with a Focus on Sex-Gender Differences. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(3):322-334.
28. Beh KH, Chuah KH, Mahamad Rappek NA, Mahadeva S. The association of body mass index with functional dyspepsia is independent of psychological morbidity: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(1).

Demographic, clinical characteristics and psychosocial factors associated with salivary cortisol as a stress biomarker in children with leukemia

Características demográficas, clínicas y factores psicosociales asociados al cortisol salival como biomarcador de estrés en niños con leucemia

Idyatul Hasanah^{1a*}, Nursalam Nursalam^{2a}, Ilya Krisnana^{3a}, Yuni Sufyanti Arief^{4a}, Nuzul Qur'aniati^{5a}, Zikrul Haikal^{6b}, Siti Zuraida Muhsinin^{7c}, Tita Rohita^{8d}

SUMMARY

Objective: This study aims to determine the relationship among demographic, clinical characteristics, and psychosocial factors related to salivary cortisol in children with leukemia. **Methods:** This research was a descriptive study with a cross-sectional design. The sample was children with leukemia in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta from January to February 2018. The sample size was 30 respondents who had met the inclusion criteria, was aged 6-18 years, did not experience an emergency condition, and did not eat and drink 30 minutes before the saliva sample was taken. Salivary samples were assessed for free cortisol levels using an ELISA kit 96 wells DES661. **Results:**

The salivary cortisol level was in the range of 0.19 ng/dL to 16.67 ng/dL. Most of the respondents showed a high level of stress in the category of severe stress (70 %) with the Mean \pm SD (of 5.2665 \pm 3.3430 ng/dL). There was no relationship between demographic and clinical characteristic factors with cortisol levels in children with leukemia ($p > 0.05$). **Conclusion:** Although this study showed that there is no relationship between salivary cortisol levels and demographic factors as well as clinical characteristics, the results indicate that there was a link between psychosocial factors and increasing salivary cortisol levels in children with leukemia. Thus, the results of this study can be the basis for hospitals and health workers to provide care strategies and interventions to help children who are at risk of experiencing psychosocial problems.

Keywords: Biomarkers, cortisol, leukemia, pediatrics, stress.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.6>

ORCID: 0000-0002-9052-6983¹
ORCID: 0000-0002-9052-6983²
ORCID: 0000-0001-8076-9036³
ORCID: 0000-0003-3664-8426⁴
ORCID: 0000-0002-3939-6482⁵
ORCID: 0000-0002-5720-9230⁶
ORCID: 0000-0001-8346-6823⁷
ORCID: 0000-0003-3715-7960⁸

Recibido: 3 de marzo 2023
Aceptado: 24 de marzo 2023

^aFaculty of Nursing, Airlangga University, Surabaya, Indonesia,
^bFaculty of Medicine, Universitas Mataram, Indonesia.
^cFaculty of Health Sciences, Universitas Nahdlatul Wathan Mataram, Indonesia
^dFaculty of Health Sciences, Galuh University, Ciamis, Indonesia

^{1a}Corresponding author: Idyatul Hasanah, Email: idyatulhasanah@gmail.com
Address: Jl. Dr. Ir. H. Soekarno, Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia
Phone: +6287864470002

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es determinar la relación entre las características demográficas, clínicas y los factores psicosociales relacionados con el cortisol salival en niños con leucemia. **Métodos:** Esta investigación fue un estudio descriptivo con un diseño transversal. La muestra fueron niños con leucemia en el Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta durante el periodo de enero a febrero de 2018. El tamaño de la muestra fue de 30 encuestados que cumplieron con los criterios de inclusión, con edad entre 6 y 18 años, que no experimentaron una condición de emergencia y no comieron ni bebieron 30 minutos antes de la toma de la muestra de saliva. Las muestras de saliva se cuantificaron para cortisol libre utilizando un kit ELISA de 96 pocillos DES661. **Resultados:** El nivel de cortisol salival estuvo en el rango de 0,19 ng/dL a 16,67 ng/dL. La mayoría de los encuestados mostró un alto nivel de estrés en la categoría de estrés severo (70 %) con la Media \pm DE (5.2665 \pm 3.3430 ng/dL). No hubo relación entre los factores característicos demográficos y clínicos con los niveles de cortisol en niños con leucemia ($p > 0,05$). **Conclusión:** Aunque este estudio no proporcionó evidencia de una relación entre los niveles salivales de cortisol y los factores demográficos, así como las características clínicas, los resultados indicaron que había un vínculo entre los factores psicosociales y el aumento de los niveles salivales de cortisol en niños con leucemia. Por lo tanto, los resultados pueden ser la base para que los hospitales y los trabajadores de la salud brinden estrategias de atención e intervenciones para ayudar a los niños que están en riesgo de experimentar problemas psicosociales.

Palabras clave: Biomarcadores, cortisol, leucemia, pediatría, estrés.

INTRODUCTION

Cancer is the leading cause of death in children worldwide, and its incidence tends to increase yearly (1). Cancer with the highest incidence in children is Leukemia (2,3). Leukemia in children is a major threat to public health worldwide, including in developing countries such as Indonesia. Based on research data in 15 regencies and cities in Indonesia in 2011, it was reported that Leukemia was the most common cancer as the cause of death in children aged 0-18 years (4).

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the largest contributor to childhood leukemia, with approximately 75 % of cases (4,5).

Over the last few years, technological advances have made significant and continuous improvements in the treatment of children with cancer, which, of course, has an impact on their survival (6,7). However, it is undeniable that being diagnosed and treated for cancer can make children stress and potentially traumatized (8). Children with Leukemia will undergo a series of treatment and diagnostic procedures within a sufficient period (9). This prolonged treatment process predisposes children to a variety of painful invasive procedures (10) and it can result in children having long-term morbidity, which in turn can increase mortality in children with cancer, especially Leukemia (11).

Evidence indicate that chronic diseases, including Leukemia, are the leading causes of stress for children (12,13), and are related to symptoms of anxiety, stress, and depression (14). Symptoms of anxiety, stress, and depression during treatment potentially harm the quality of their life (15). Chronic health conditions are associated with high levels of problems in physical, emotional, developmental, and behavioral problems that decrease children's quality of life (12,13). In fact, children were unable to adapt to trauma due to physical illness suffered in the long term which has consequences for psychiatric disorders such as post-traumatic stress disorder (PTSD) and depression with suicidal ideation or suicide attempts. Furthermore, properly unidentified, and unmanaged stress symptoms can lead to post-therapy stress and suicidal ideation in adulthood (14,16).

It is known that during a stress reaction, the hypothalamus-pituitary-adrenal glands (HPA) axis activity is increased. At the hypothalamic level, the stressor activates Cortico-Releasing Hormone and vasopressin release; these hormones stimulate the anterior lobe of the pituitary gland, which releases ACTH (adrenocorticotropic hormone), which in turn stimulates glucocorticoid (cortisol) synthesis and secretion in adrenal cells. Thus, the assessment of cortisol levels is an alternative to identifying stress responses in children with cancer (17). Serum-free cortisol or

its surrogate, salivary cortisol as opposed to total cortisol concentrations, offers a better reflection of the activation of the HPA axis, being cortisol the gold standard for hormone examination and is considered a biochemical marker for acute and chronic stress (18,19). The concentration of this the hormone in the saliva accounts for 70 % of the non-bound blood cortisol that enters saliva by diffusion through the basolateral membrane of the salivary gland acini. Salivary cortisol correlates highly with free blood cortisol for it is independent of the transport mechanisms and the type, quantity, and low of saliva. While salivary cortisol reflects levels of bioactive-free cortisol, salivary cortisol also correlates closely with serum-free cortisol over 24 hours. The very method of taking salivary samples is simple, standardized, safe, non-invasive, less stressful, and does not cause stress in children during sampling, which can affect serum cortisol concentrations; the method is easy to repeat and does not require any special level of training or equipment (20). Salivary cortisol has been widely used to identify the presence of stress or mental health disorders in cancer patients, especially those in treatment and diagnosis (6). Salivary cortisol concentration reflects exposure to a stressor, however, the relationship between cortisol levels and demographic, clinical, and psychosocial characteristics in children with chronic conditions such as leukemia is still very limited. This study aims to evaluate the relationship between demographic factors, clinical and psychosocial characteristics, to increased salivary cortisol levels in children with leukemia.

METHODS

Study Design

This research was a descriptive study with a cross-sectional design. Was conducted in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta from January to February 2018. The research received the approval from the ethics committee team and obtaining permission from the research location.

Participants and sample size

The study was limited and focused on children with Leukemia in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta. The sample size in this study was 30 respondents, who had met the inclusion criteria, including aged 6-18 years, who did not experience an emergency condition and who did not eat and drink 30 minutes before the saliva sampling was taken. In contrast, the exclusion criteria are uncooperative children and parents who are not willing to have their children become respondents. All children who meet the criteria are involved as research samples. All patients in this study received corticosteroid therapy as part of their treatment protocol, so it was assumed that all patients had the same or homogeneous conditions.

Instrument

ELISA kit 96 wells DES661, an enzyme immunoassay for the quantitative determination of free cortisol in saliva, was used to measure salivary cortisol levels. This assay presents a Standard range of detection of 0.1-30 ng/mL and a sensitivity of 0.019 ng/mL. Salivary cortisol concentration was measured at the Clinical Pathology Laboratory, Gadjah Mada University. Cortisol levels reflect stress levels. The categories of salivary cortisol levels included mild stress (0 - <1.5 ng/dL), moderate stress (1.5 - < 2.5 ng/dL), and severe stress (>2.5 ng/dL) (21).

Analysis

Cortisol levels in all respondents were expressed in ng/mL and reported graphically. Data on demographic, clinical characteristics, and categories of salivary cortisol levels were shown as frequency distribution tables. To assess the relationship between demographic factors and clinical characteristics with concentrations of cortisol levels in children with leukemia, the Chi-Square test was used. The results were analyzed using The IBM SPSS Statistics version 26.0.

RESULTS

Overview of cortisol levels in all research respondents

All patients in this study were pediatric leukemia who were receiving corticosteroid

therapy. An overview of cortisol levels in all research respondents is shown in Figure 1.

Figure 1 shows that salivary cortisol varied in respondents, and it was in the range of 0.19 ng/dL to 16.67 ng/dL.

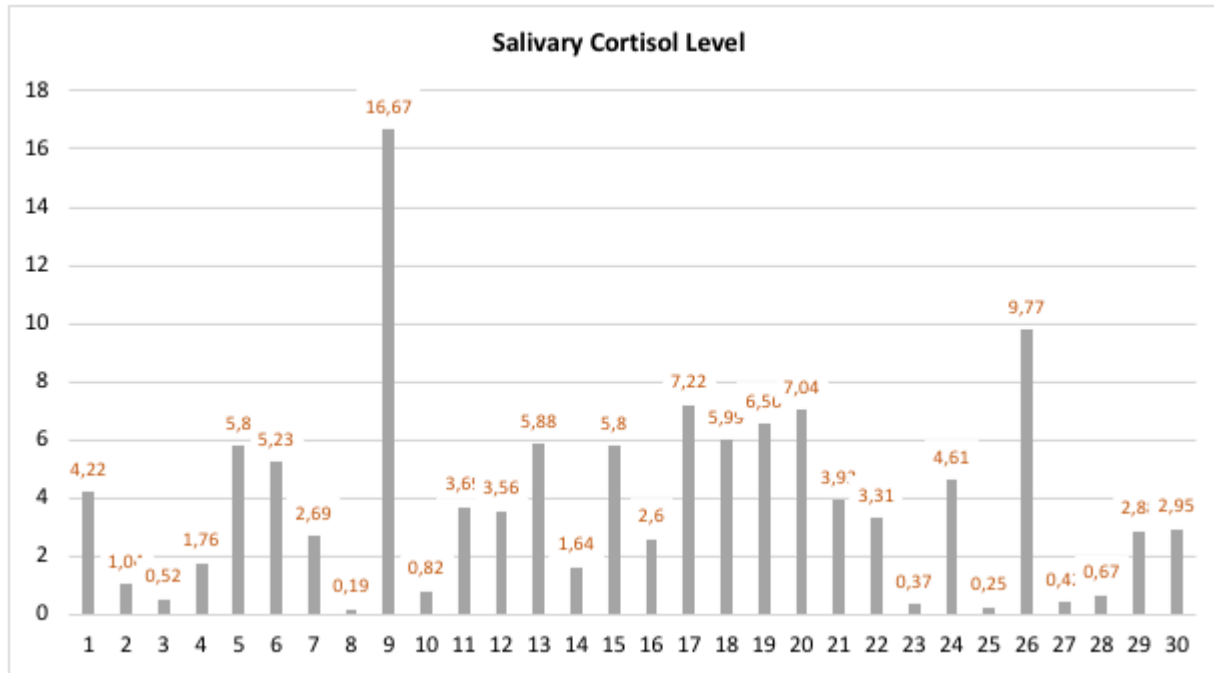


Figure 1. Salivary cortisol level in ng/dL

Characteristics of respondents based on demographics and clinical characteristics

Our results show that most of the respondents (76.7 %) are 6-12 years old and most are male (66.7 %). The clinical characteristics of the respondents indicated that *Acute Lymphocytic Leukemia* (ALL) was the most dominant type of leukemia, which was 90 % of our cases. They are currently undergoing chemotherapy (80 %) and most of which are in the maintenance phase (63.4 %). Anemia was the most common comorbid condition (66.6 %).

An overview of salivary cortisol levels categorized by the stress level

Salivary cortisol levels are categorized into mild stress, moderate stress, and severe stress. Table 2 shows the stress levels of all respondents.

Based on Table 2, the average of the research respondents had cortisol levels that were increased or higher than normal (3.37 ng/dL). Most of the respondents showed a high level of stress in the category of severe stress (70 %) with the Mean ± SD of 5.2665 ± 3.3430 ng/dL.

Table 1. Characteristics of respondents based on clinical characteristics.

Variable	Characteristics	(n = 30)	Percentage (%)
Age	School-age (6-12)	23	76.7
	Teenagers (13-18)	7	23.3
Sex	Male	20	66.7
	Female	10	33.3
Types of Leukemia	ALL	27	90
	AML	3	10
	CML	0	0
Type of treatment	Chemotherapy	24	80
	Transfusion	2	6.6
	BMP	4	13.4
Chemotherapy Phase	Induction Phase	7	23.3
	Consolidation phase	3	10
	Maintenance phase	19	63.4
	Relapse	1	3.3
Comorbidities	Anemia	18	60.0
	Anemia and bell's palsy	1	3.3
	Anemia and fever	1	3.3
	Sepsis	1	3.3
	No comorbidities	9	30.0

ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia)

AML (Acute Myeloid Leukemia)

CML (Chronic Myeloid Leukemia)

BMP (Bone morphogenetic protein signaling)

Table 2. Salivary cortisol levels are categorized by the stress level

Cortisol level (ng/mL) (Mean ± SD)	n (%)	Stress Category
0.5835 ± 0.2764	7 (23.3)	Mild stress
1.6989 ± 0.0876	2 (6.7)	Moderate stress
5.2665 ± 3.3430	21 (70.0)	Severe stress

The Correlation between demographics and clinical characteristics with stress levels

The relationship between demographic factors and clinical characteristics with stress levels is shown in Table 3.

Table 3 shows that most children aged 6-12 years experience severe stress (53.3 %) and males experienced the most acute stress (50 %). Meanwhile, children who experience severe or chronic stress are with an elementary school level of education (43.3 %). There was no significant

relationship between demographic factors and salivary cortisol levels in children with leukemia ($p>0.05$). Most of the children with type ALL have severe stress (43.3 %) and chemotherapy is the type of treatment that has severe stress a 53.3 %. Children 43 % are in the maintenance phase generating severe stress. Meanwhile, almost all children have comorbidities that indicate severe stress (40 %). It was found that there was no relationship between clinical characteristics with salivary cortisol levels in children with leukemia ($p>0.05$).

DEMOGRAPHIC, CLINICAL CHARACTERISTICS AND PSYCHOSOCIAL FACTORS

Table 3. Correlation of demographic factors and clinical characteristics with stress levels

Variable	Characteristics	Salivary cortisol levels category						Total	p-value
		Mild Stress		Moderate Stress		Severe Stress			
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Age	School-age (6-12)	5	(16.7)	2	(6.7)	16	(53.3)	23	0.698
	Teenagers (13-18)	2	(6.7)	0	(0.0)	5	(16.7)	7	
Sex	Male	3	(10.0)	2	(6.7)	15	(50.0)	20	0.223
	Female	4	(13.3)	0	(0.0)	6	(20.0)	10	
Types of Leukemia	ALL	6	(20)	2	(6.7)	19	(43.3)	27	0.86
	AML	1	(3.3)	1	(3.3)	1	(3.3)	3	
	CML	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	
Undergoing treatment	Chemotherapy	6	(20.0)	2	(6.7)	16	(53.3)	24	0.603
	Transfusion	1	(3.3)	0	(0.0)	1	(3.3)	2	
	Bone Marrow Puncture	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(13.3)	4	
Chemotherapy Phase	Induction Phase	2	(6.7)	0	(0.0)	4	(23.3)	7	0.887
	Consolidation phase	1	(3.3)	0	(0.0)	2	(6.7)	3	
	Maintenance phase	4	(13.3)	2	(6.7)	13	(43.3)	19	
	Relapse	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	
Comorbidities	Anemia	5	(16.7)	1	(3.3)	12	(40.0)	18	0.987
	Anemia and bell's Palsy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	
	Anemia and fever	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	
	Sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	
	No comorbidities	2	(6.7)	1	(3.3)	6	(20.0)	9	

DISCUSSION

Leukemia is a chronic disease that can cause severe stress to the sufferer. Chronic stress and anxiety can significantly impact self-esteem, relationships with friends and family, and overall quality of life. Biomarkers of stress and anxiety may be clinically useful to detect psychological distress, particularly in those who may not express their concerns to others. Severe stress has been identified as influencing hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, increasing cortisol levels (22). Cortisol is a major mediator of the effects of the HPA axis during psychological stress (23). An accessible biomarker, salivary cortisol, can be used to measure hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity. As a biomarker of stress, cortisol can be identified through body fluids. Saliva is the most frequently used diagnostic medium to assess cortisol levels because it is easier and less traumatic in children and the use of salivary

cortisol as a stress biomarker has been used for the last 20 years (24).

Demographic factors on cortisol levels in children with leukemia

Leukemia can occur in infants, toddlers, children, and adults. Our present results indicate that respondents were dominated by children aged 6-12 years. Based on a review of all types of cancer in children under 18 years of age diagnosed at Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta, it was shown that for the last ten years (2000-2009), the peak age of children diagnosed with Leukemia was in the age of infants and toddlers (0-5 years), followed by the age of children (6-12 years) and a gradual and progressive decline in early adolescence (25). However, other studies mention that the incidence of cancer in children is high in infants and toddlers (0-4 years), decreases during childhood, then reappears in adolescents (>14 years) (26).

Our data indicate that there was no relationship between age and children's cortisol levels. This is in line with previous research (27), and contrary to previous research which explains that age affects cortisol levels (28). It was shown that cortisol levels increases with age, being cortisol levels in adolescents higher than in children (29). Older children are prone to prolonged adrenal insufficiency, whereas younger children show lower cortisol values, resulting in a faster recovery (30).

The gender variable has a striking difference, in fact, the number of male respondents was higher than females. This is in accordance with data from the 2015 global burden of cancer, which showed that the incidence of Leukemia in males was higher than in females (31). Surveys on the incidence of Leukemia worldwide also show that the percentage of Leukemia in men reaches 5.6 %, while in women is 2.3 % (32,33). The results of this study indicate that the gender factor is not related to cortisol levels. This is not in accordance with several previous studies that reported that men showed a more significant increase in cortisol response than women, where the peak response for both men and women occurred 15 minutes after exposure to stress (34). Other studies also suggest that girls have higher cortisol, stronger circadian rhythms, and more significant developmental influence in adolescence (35). Cortisol levels were positively associated with increased pain tolerance in boys and increased pain sensitivity in girls (36).

Clinical characteristic factors on cortisol levels in children with leukemia

Based on the type of Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the predominant type of Leukemia among respondents when compared to other types of childhood leukemia. The incidence of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) reaches 86 % of cancers in children. In Japan, about 500 children are diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia every year (37). This is also in line with the results of a study that reported that Acute Lymphoblastic Leukemia occurs five times more often than Acute Myeloid Leukemia (AML) and accounts for about three-quarters of all childhood leukemia

diagnoses (7,38). Our present results indicate that the type of Leukemia has no relationship with cortisol levels. Literature explaining the relationship between the type of leukemia and salivary cortisol levels in children with leukemia has not been found.

In this study, all respondents showed high salivary cortisol values, but there was no relationship between the type of treatment they underwent and the salivary cortisol values. Most of the respondents who showed severe stress were respondents who underwent chemotherapy. Chemotherapy is one of the therapies undertaken by children diagnosed with leukemia (39). Treatment using corticosteroids plays an important role in Leukemia patients, especially in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) (40). Children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) usually receive multidrug agents during chemotherapy. Chemotherapy for leukemia patients, especially Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) can directly impact children's emotional functioning, one of which is the effect of using systemic corticosteroids (41). In this study, all respondents received corticosteroid therapy as part of their therapy protocol. Increasing cortisol salivary levels in the respondents of this study can be associated with the use of these drugs. Although the use of these drugs is important in the process of treating Leukemia patients, the use of corticosteroids can cause suppression of the hypothalamus-adrenal-pituitary axis (HPA) (22). A systematic review and meta-analysis (42) also stated that all patients receiving corticosteroid therapy were at risk for adrenal insufficiency. Adrenal insufficiency is manifested by impaired cortisol response (43).

All respondents in this study were in the process of chemotherapy, and most of them were in the maintenance phase. The data show that there was no relationship between the chemotherapy phase and the increase in salivary cortisol values, thus it can be assumed that each stage in the chemotherapy process can increase cortisol levels. This increase in salivary cortisol begins when the patient is in the chemotherapy induction phase (40). The maintenance phase of chemotherapy is one of the most effective in reducing relapse and has contributed significantly to the excellent outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). In the

maintenance phase of chemotherapy, patients receive low-intensity treatment, but even with low-intensity treatment, drug toxicity is quite common (44).

Most of the research respondents suffer from comorbidities such as anemia, fever, sepsis, and Bell's palsy. The most common comorbidity with Leukemia is anemia. Anemia that occurs may be caused by the degree of malignancy of cancer, cancer treatment, blood loss, malnutrition, hemolysis, endocrine disorders, or inflammatory cytokines associated with a chronic disease (45). Comorbidities such as acute and chronic diseases, endocrine, autoimmune diseases, and sepsis significantly affect cortisol levels (46).

Psychosocial factors on cortisol levels in children with leukemia

The standard value of salivary cortisol is 0.5 - 2.16 ng/dL (47). Respondents in this study had an average salivary cortisol level of 3.37 ng/dL. This shows that almost all children with Leukemia have salivary cortisol levels higher than normal values. Cortisol levels are categorized into mild stress, moderate stress, and severe stress. Some respondents showed high cortisol levels (severe stress). This might be caused by several psychosocial factors that occurred during the study.

One child had very high cortisol levels compared to other respondents (16.67 ng/dL). After identification, these respondents experienced a relapse after 1.5 years free from treatment. In addition, during the research process, the respondent's mother cried beside the child who was undergoing chemotherapy. The conditions of relapse and sadness experienced by parents can be exposed to children's stress. Exposure to excessive stress due to this relapse can cause a permanent increase in cortisol regulation (27). An important finding in this study is the impact of uncertainty felt by sufferers and their families, where they think they are between the hope of recovery and death. This uncertainty causes high anxiety and distress for sufferers and their families, which will impact extreme increases in cortisol levels (48,49).

Another respondent had an extreme cortisol level of 9.77 ng/dL. This respondent was a patient who had just been diagnosed with Leukemia and was undergoing the first week of the chemotherapy induction phase. The first week of the induction phase is a leukemia child's first experience undergoing chemotherapy. Diagnosis of the disease and the first hospitalization experience can cause anxiety, fear, and stressful conditions in children. Previous studies have shown that chronic illness and hospitalization are children's leading causes of stress (50), causing fear in children during the first year of treatment (51).

Two children with Leukemia had comorbidities such as Bell's palsy and sepsis and showed relatively high salivary cortisol levels of 7.22 and 7.04 ng/mL, respectively. The diagnosis of Bell's palsy and sepsis resulted in the child suffering from defects in the facial area around the nose and mouth. Elevated high cortisol levels are associated with disability (52). During the study, the respondent's parents said the child felt insecure if the face mask was opened. In addition, when the saliva collection was carried out, the respondent had difficulty expelling saliva. In addition to stressors from the disease and the treatment process, insecurity, and difficulty in salivating due to defects in the nose and mouth can be additional stress exposure.

Children with Leukemia have a high cortisol level, and even some respondents show an extreme cortisol level. We did not find a relationship between demographic factors and clinical characteristics with the concentration of cortisol levels in children with Leukemia. However, based on identification during the study, it was reported that there was a link between psychosocial factors and increasing cortisol levels in children with Leukemia. Extremely elevated cortisol levels may be caused by several conditions, including relapse after 1.5 years of being declared cured of the disease, recently diagnosed with Leukemia, undergoing the first week of the chemotherapy induction phase, having a disability, and having multiple comorbidities.

Present results can be the basis for hospitals and health workers in providing strategies care, and interventions to help children with psychosocial

problems. Interventions carried out include increasing family and peer support, psychological preparation for invasive procedures, use of play therapy, music therapy, clown therapy, and other nonpharmacological interventions.

Acknowledgements

The authors sincerely thank the respondent who participated in this study.

Funding statement

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author's contributions

Conceptualization: IH, NN, IK, ZH, NQ, YSA, SZM, TR, Data curation: SZM, ZH, Formal analysis: IH, ZH, Investigation: NN, IK Methodology IH, NN, IK, ZH, SZM, TR, supervision: NN, IK, IH, NQ, YSA, Project administration: IH, TR, Writing– original draft: IH, NN, IK, ZH, SZM, TR, and Writing– review & editing: IH, NN, IK, NQ, YSA, ZH, SZM, TR.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Availability of Data and Materials

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

Ethical approval

This study received ethical approval from the Ethical Committee of Medicine and Health, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing, Gadjah Mada University, Yogyakarta on 15 December 2017, Number KE/FK/1295/EC/2017.

REFERENCE

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-2010: A population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2020;395(10219):200-211.
3. Siegel DA, Li J, Henley SJ, Wilson RJ, Lunsford NB, Tai E, et al. Geographic Variation in Pediatric Cancer Incidence — United States, 2003-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(25):707-713.
4. Namayandeh SM, Khazaei Z, Najafi ML, Goodarzi E, Moslem A. GLOBAL Leukemia in children 0-14 statistics 2018, incidence and mortality and human development index (HDI): GLOBOCAN sources and methods. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2020;21(5):1487-1494.
5. Poopak B, Khosravi A, Bahoush-Mehdiabadi G, Madani T, Khodadi E, Farahani Z, et al. Mixed-phenotype acute leukemia characteristics: First report from Iran. *Clin Exp Med.* 2018;18(4):513-521.
6. Amatory M, Maguire AM, Olivier J, Barton B, Gabriel M, Dalla-Pozza L, et al. Salivary cortisol reveals overt and hidden anxiety in survivors of childhood cancer attending clinic. *J Affect Disord.* 2018;240(April):105-112.
7. Hafez HA, Soliaman RM, Bilal D, Hashem M, Shalaby LM. Early Deaths in Pediatric Acute Leukemia: A Major Challenge in Developing Countries. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(4):261-266.
8. Cordova MJ, Riba MB, Spiegel D. Post-traumatic stress disorder and cancer. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):330-338.
9. Hulett JM, Fessele KL, Clayton MF, Eaton LH. Rigor and Reproducibility: A Systematic Review of Salivary Cortisol Sampling and Reporting Parameters Used in Cancer Survivorship Research. *Biol Res Nurs.* 2019;21(3):318-334.
10. Harper FWK, Albrecht TL, Trentacosta CJ, Taub JW, Phipps S, Penner LA. Understanding differences in the long-Term psychosocial adjustment of pediatric cancer patients and their parents: An individual differences resources model. *Transl Behav Med.* 2019;9(3):514-522.
11. Liu W, Cheung YT, Brinkman TM, Banerjee P, Srivastava D, Nolan VG, et al. Behavioral symptoms and psychiatric disorders in child and

DEMOGRAPHIC, CLINICAL CHARACTERISTICS AND PSYCHOSOCIAL FACTORS

- adolescent long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy only. *Psychooncology*. 2019;27(6):1597-1607.
12. Asnidar, Haerati, Nurfadillah H. Description of Hospitalization Stress of Children's Age Pre-School. *Comprehensive Health Care*. 2018;2(3):117-123.
 13. Liu MC, Chou FH. Play Effects on Hospitalized Children with Acute Respiratory Infection: An Experimental Design Study. *Biol Res Nurs*. 2021;23(3):430-441.
 14. Brinkman TM, Recklitis CJ, Michel G, Grootenhuis MA, Klosky JL. Psychological Symptoms, Social Outcomes, Socioeconomic Attainment, and Health Behaviors Among Survivors of Childhood Cancer: Current State of the Literature. *J Clin Oncol*. 2018;36:2190-2197.
 15. Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G, Silveira DSC, Veronez LC, Santos JC, Alonso JB, et al. The Effect of Clown Intervention on Self-Report and Biomarker Measures of Stress and Fatigue in Pediatric Osteosarcoma Inpatients: A Pilot Study. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):928-940.
 16. O'Connor DB, Green JA, Ferguson E, O'Carroll RE, O'Connor RC. Effects of childhood trauma on cortisol levels in suicide attempters and ideators. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;88:9-16.
 17. Chojnowska S, Ptasyńska I, Ptasyńska-Sarosiek P K, Epka A, Knaś MK, Waszkiewicz N. Clinical Medicine Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J Clin Med*. 2021;10.
 18. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*. The Biochemical Society of the Republic of Korea. 2015;48:209-216.
 19. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine, and saliva – are our assays good enough? *Ann Clin Biochem*. SAGE Publications Ltd. 2017;54:308-322.
 20. Kim YJ, Kim JH, Hong AR, Park KS, Kim SW, Shin CS, et al. Stimulated Salivary Cortisol as a Noninvasive Diagnostic Tool for Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metabol*. 2020;35(3):628-635.
 21. Kurniawan A, Utariani A, Hamzah, Nalini. Relationship Between Stress Levels and Salivary Cortisol Levels and Factors Causing Stress in Anesthesiology Residents and Intensive Therapy in the Era of the COVID-19 Pandemic. *J Syntax Transformation*. 2021;2(02):147-156.
 22. Rensen N, Gemke RJB, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJL. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(11).
 23. Hinds JA, Sanchez ER. The Role of the Hypothalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) Axis in Test-Induced Anxiety: Assessments, Physiological Responses, and Molecular Details. *Stresses*. 2022;2(1):146-155.
 24. Ivković N, Božović Đ, Račić M, Grubač DP, Davidović B. Biomarkers of Stress in Saliva. *Scient J Facul Med Niš*. 2015;32(2):91-99.
 25. Ali K, Sutaryo, Purwanto I, Mulatsih Sri, Supriyadi Eddy, Hagung WP, et al. Yogyakarta Pediatric Cancer Registry: An International Collaborative Project of University Gadjah Mada, University of Saskatchewan, and the Saskatchewan Cancer Agency. 2010.
 26. van Andel HWH, Jansen LMC, Grietens H, Knorth EJ, van der Gaag RJ. Salivary cortisol: A possible biomarker in evaluating stress and effects of interventions in young foster children? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(1):3-12.
 27. Harris MA, Cox SR, Brett CE, Deary IJ, MacLullich AMJ. Stress in childhood, adolescence and early adulthood, and cortisol levels in older age. *Stress*. 2017;20(2):140-148.
 28. Nicolson NA. Measurement of cortisol. *Handbook of Physiological Research Methods in Health Psychol*. 2008:37-74.
 29. Yoo YG, Lee DJ, Lee IS, Shin N, Park JY, Yoon MR, et al. The Effects of Mind Subtraction Meditation on Depression, Social Anxiety, Aggression, and Salivary Cortisol Levels of Elementary School Children in South Korea. *J Pediatr Nurs*. 2016;31(3):e185-197.
 30. Loimijoki T, Lapatto R, Taskinen M. Adrenal function after induction therapy for acute lymphoblastic leukemia in children short: Adrenal function in ALL. *Eur J Pediatr*. 2020;179(9):1453-1459.
 31. Alsharif U, el Bcheraoui C, Khalil I, Charara R, Moradi-Lakeh M, Afshin A, et al. Burden of cancer in the Eastern Mediterranean Region, 2005–2015: Findings from the Global Burden of Disease 2015 Study. *Int J Public Health*. 2018;63:151-164.
 32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
 33. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
 34. Hoffman MC, D'Anna-Hernandez K, Benitez P, Ross RG, Laudenslager ML. Cortisol during human fetal life: Characterization of a method for processing small quantities of newborn hair from 26 to 42 weeks gestation. *Dev Psychobiol*. 2017;59(1):123-127.
 35. Shirtcliff EA, Allison AL, Armstrong JM, Slattery

- MJ, Kalin NH, Essex MJ. Longitudinal stability and developmental properties of salivary cortisol levels and circadian rhythms from childhood to adolescence. *Dev Psychobiol.* 2012;54(5):493-502.
36. Allen LB, Lu Q, Tsao JCI, Worthman CM, Zeltzer LK. Sex differences in the association between cortisol concentrations and laboratory pain responses in healthy children. *Gend Med.* 2009;6(PART 2):193-207.
 37. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International.* 2018;60(1):4-12.
 38. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environmental Health Perspectives.* 2007;115:138-145.
 39. Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev Fac Med.* 2016;64(3):417-425.
 40. Lombera-Mora S, López-Facundo N, Layton Tovar C, Mendieta-Zerón H. Salivary Cortisol Levels and Response to the Remission Induction Treatment in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Georgian Med News.* 2020;2(299):39-43.
 41. Martin TE, Riordan MM, Repin R, Mouton JC, Blake WM. This is the author manuscript accepted for publication and has undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Rec. *Global Ecology and Biogeography.* 2017;26(12):1386-1397.
 42. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids uses: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2015;100(6):2171-2180.
 43. Salem MA, Tantawy AA, El Sedfy HH, El Laboudy MA, Toaima DN, Mahmoud NH, et al. A prospective study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy. *Hematology (United Kingdom).* 2015;20(6):320-327.
 44. Roy Moulik N, Kumar A, Agrawal S, Mahdi AA. Folate deficiency in north Indian children undergoing maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia—Implications and outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1):1-6.
 45. Schwartz RN. Anemia in patients with cancer: Incidence, causes, impact, management, and use of treatment guidelines and protocols. In: *American J Health-System Pharmacy. Am Soc Health-Systems Pharmacy.* 2007.
 46. Juutilainen A, Hämäläinen S, Niemenpää J, Kuittinen T, Pulkki K, Koivula I, et al. Serum cortisol and inflammatory response in neutropenic fever. *Ann Hematol.* 2011;90(12):1467-1475.
 47. Adisty NI, Hutomo M, Indramaya DM. Salivary Cortisol Levels Representing Serum Cortisol Levels in Atopic Dermatitis Patients. *BIKKK - Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin - Periodical of Dermatology and Venereology.* 2015;27(3):170-175.
 48. Fernandes LM de S, de Souza AM. The meaning of childhood cancer: The occupation of death with life in childhood. *Psicol Estud.* 2019;24:1-12.
 49. Comas Carbonell E, Mateo-Ortega D, Busquets-Alibés E. The psychological experience of pediatric oncology patients facing life-threatening situations: A systematic review with narrative synthesis. *Palliat Support Care.* 2021;19(6):733-743.
 50. Rashikj Canevska O. The Impact of Hospitalization on Psychophysical Development and Everyday Activities in Children. *The Annual of the Faculty of Philosophy in Skopje.* 2018;71:465-470.
 51. Dupuis LL, Lu X, Mitchell HR, Sung L, Devidas M, Mattano LA, et al. Anxiety, pain, and nausea during the treatment of standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia: A prospective, longitudinal study from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2016;122(7):1116-1125.
 52. Wrosch C, Miller GE, Schulz R. Cortisol secretion and functional disabilities in old age: Importance of using adaptive control strategies. *Psychosom Med.* 2009;71(9):996-1003.

Determinants of Complications in Patients with Diabetes Mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers in Makassar

Determinantes de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus en los centros de salud comunitarios de Mangasa y Tamamaung en Makassar

Miranda Claudya Baso^{1a}, Andi Zulkifli^{2b}, Wahiduddin^{3b}, Ridwan Amiruddin^{4b},
Syamsiar S Russeng^{5c}, Ridwan Mochtar Thaha^{6d}

SUMMARY

Objective: Diabetes mellitus is also known as the “silent killer” if the symptoms are neglected, and complications are found. Diabetes mellitus is one of the four non-communicable diseases causing 60 % of deaths—and the prevalence of diabetes mellitus complications in South Sulawesi is 32.71 %. This study aimed to examine the risks of obesity, duration of diabetes, physical activity, smoking habits, and hypertension for complications in patients with diabetes mellitus. **Methods:** This study is analytical observational with a case-control study design, in which data were collected from 150 patients with diabetes mellitus in Makassar, selected by purposive sampling with 50 respondents in the case group and 100 respondents in the control group, respectively.

Data were collected using a questionnaire and the relationship between research variables was analyzed using the Odds Ratio and multiple logistic regression. **Results:** The results showed that obesity status (OR = 2.346; 95 % CI: 1.172-4.696), duration of diabetes (OR = 9.793; 95 % CI: 4.328-22.159), and hypertension status (OR = 2.455; 95 % CI: 1.218-4.948) are risk factors for complications in patients with diabetes mellitus. Meanwhile, physical activity (OR = 1.282; 95 % CI: 0.644-2554) and smoking habits (OR = 1.882; 95 % CI: 0.871-4.066) are not risk factors. The logistic regression test showed that the duration of diabetes is the variable most at risk for diabetes mellitus complications with a magnitude of risk of 10.123 times greater. **Conclusion:** It is expected that patients with diabetes mellitus will pay attention to the condition of their bodies, especially in controlling blood sugar levels, managing their diet, and maintaining blood pressure to prevent complications.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.7>

ORCID: 0009-0008-8870-1077¹
ORCID: 0000-0003-4437-6811²
ORCID: 0000-0002-9398-551X³
ORCID: 0000-0002-0235-4211⁴
ORCID: 0000-0001-6232-8990⁵
ORCID: 0000-0002-7745-8736⁶

^aMaster Program in the Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

Recibido: 5 de abril 2023
Aceptado: 17 de abril 2023

^bDepartment of Epidemiology, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

^cDepartment of Occupational Safety and Health, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

^dDepartment of Health Promotion and Behavioral Sciences, Faculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Indonesia.

*Corresponding author: Miranda Claudya Baso
E-mail: mirandabaso@gmail.com

Address: Jl Perintis Kemerdekaan No.09, Tamalanrea Makassar, Indonesia

Keywords: *Diabetes mellitus complications, obesity status, duration of diabetes, physical activity, smoking habits.*

RESUMEN

Objetivo: *La diabetes mellitus también es conocida como el “asesino silencioso” si se descuidan los síntomas y se producen complicaciones. La diabetes mellitus es una de las cuatro enfermedades no transmisibles que causan el 60 % de las muertes, y la prevalencia de complicaciones de la diabetes mellitus en Sulawesi del Sur es del 32,71 %. Este estudio tuvo como objetivo examinar los riesgos de obesidad, la duración de la diabetes, la actividad física, los hábitos de fumar y la hipertensión para las complicaciones en pacientes con diabetes mellitus. Métodos:* *Este estudio es analítico observacional con un diseño de estudio de casos y controles, en el que se recopilaban datos de 150 pacientes con diabetes mellitus en Makassar, seleccionados por muestreo intencional con 50 encuestados en el grupo de casos y 100 encuestados en el grupo de control, respectivamente. Los datos fueron recolectados a través de un cuestionario y la relación entre las variables de la investigación fue analizada utilizando el Odds Ratio y la regresión logística múltiple. Resultados:* *Los resultados mostraron que el estado de obesidad (OR = 2,346; IC 95 %: 1,172-4,696), la duración de la diabetes (OR = 9,793; IC 95 %: 4,328-22,159) y el estado de hipertensión (OR = 2,455; IC 95 %: 1.218-4.948) son factores de riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes mellitus. Por su parte, la actividad física (OR = 1,282; IC 95 %: 0,644-2554) y el tabaquismo (OR = 1,882; IC 95 %: 0,871-4,066) no son factores de riesgo. La prueba de regresión logística mostró que la duración de la diabetes es la variable con mayor riesgo de complicaciones de la diabetes mellitus con una magnitud de riesgo de 10,123 veces mayor. Conclusión:* *Se espera que los pacientes con diabetes mellitus presten atención al estado de su organismo, especialmente en el control de los niveles de azúcar en la sangre, el manejo de la dieta y el mantenimiento de la presión arterial para prevenir complicaciones.*

Palabras clave: *Complicaciones de la diabetes mellitus, estado de obesidad, duración de la diabetes, actividad física, hábito tabáquico.*

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is also known as the “silent killer” if the symptoms are neglected and complications are found (1). Complications that occur because of diabetes mellitus are manifested as blood vessel disorders, both macrovascular and microvascular, as well as nervous system or

neuropathy disorders. These disorders can occur in patients with diabetes mellitus who have been suffering from the disease for a long time or in newly diagnosed patients with diabetes mellitus. Macrovascular complications generally affect the heart, brain, or blood vessels while microvascular complications can occur in the eyes and kidneys. Diabetic neuropathy is a serious diabetes complication that may affect as many as 50% of people with diabetes, and is defined as signs and symptoms of peripheral nerve dysfunction in a patient with diabetes mellitus in whom other causes of peripheral nerve dysfunction have been excluded (2).

The International Diabetes Federation (IDF) organization found that at least 537 million people of 20-79 years old in the world had diabetes in 2021, or the equivalent of a prevalence rate of 10.5 of the total population at the same age. Based on gender, the prevalence of diabetes in 2021 was 10.2 % for females and 10.8 % for males (3).

Indonesia is included in the 10 countries with the highest number of patients with diabetes mellitus with 19.5 million people, placing Indonesia in the fifth rank after China (140 million), India (74.2 million), Pakistan (33 million), and the United States (32 million) (3).

The prevalence of diabetes mellitus in Indonesia in 2013 was 6.9 %, increased in 2018 to 8.5 %, and is expected to increase in 2030 to 11.3 %. In 2018, based on age category, the largest number of patients with diabetes mellitus were in the age range of 55-64 years old 6.4 %, and 65-74 years old 6.03 % (4).

The prevalence of diabetes mellitus vascular complications in Indonesia in 2021 were microvascular complications such as Nephropathy at 7.7 %, Retinopathy at 2.7 %, and Neuropathy at 17.6 %, while macrovascular complications were coronary artery disease at 5.4 %, Cerebrovascular disease 5.4 %, Peripheral artery disease 0.5 % and Heart failure: 5.0 % (3,4).

Diabetes mellitus is one of the four non-communicable diseases causing 60 % of deaths. The prevalence of diabetes in South Sulawesi based on diagnoses of doctors for the age group of ≥ 15 years old, namely in 2013 was 1.6 %, and in 2018 was 1.8 %. The highest prevalence of diabetes in South Sulawesi was found in Wajo

2.19 %, Makassar 1.73 %, and Parepare 1.59 % while the lowest prevalence of diabetes was found in Tana Toraja 0.34, Enrekang 0.61 %, and Sidenreng Rappang 0.75 %. Based on age category, the largest number of patients with diabetes mellitus were in the age group of > 75 years old 2.14 % while in the gender category, there were more females (1.67 %) than males 0.92 %. Also, patients with diabetes mellitus living in urban areas are more 1.71 % than those living in rural areas 1.01 % (5).

The prevalence of diabetes mellitus complications in South Sulawesi in 2021 was 32.71 % (6). The Mangasa and Tamamaung Community Health Centers (*Puskesmas*) are in the 4th and 5th ranks of Community Health Centers with the greatest number of patients with diabetes mellitus in Makassar. Data from the Mangasa Community Health Center showed that the number of patients with diabetes mellitus in 2021 was 683 patients, of which 108 people experience complications, while the data from the Tamamaung Community Health Center showed that the number of patients with diabetes mellitus in 2021 was 556 patients, of which 125 people experience complications (7). Based on the background we assess the determinants of complications in patients with diabetes mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers in Makassar.

METHODS

This study is analytical and observational with a case-control study design. Was conducted at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers, Makassar, from November 28 - December 31, 2022. The population was all patients with diabetes mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers with a total sample of 150 respondents, where the sample size for the case group was 50 respondents and the control group was 100 respondents (comparison of cases and controls in this study was 1:2). Selection of the sample was done by purposive sampling method. The instrument used was a questionnaire sheet to collect data from the respondents studied. Analysis methods by Multiple Logistic Regression and ethical approval Number: 13076/UN4.14.1/TP.01.02/2022

RESULTS

Table 1 shows that in the case and control groups of diabetes mellitus complications, most respondents are 56-65 years old, 24 respondents (48.0 %) in the case group and 48 respondents (48.0 %) in the control group. Of the 150 respondents, most respondents are female, 32 respondents (64.0 %) in the case group and 64 respondents (64.0 %) in the control group. Most respondents in the case group are Diploma/Univerisity graduates, 16 respondents (32.0 %), whereas most respondents in the control group are elementary school and high school graduates, 29 respondents (29.0 %). Most respondents in the case and control groups are not working/housewives, 23 respondents (46.0 %) in the case group and 48 respondents (48.0 %) in the control group. Based on the Brinkman index, most respondents in the case and control groups do not smoke, 34 respondents (68.0 %) in the case group and 80 respondents (80.0 %) in the control group.

Table 2 shows that the obesity status variable has an Odds Ratio (OR) value of 2.346 (95 % CI: 1.172-4.696) with a lower limit and upper limit (LL-UL) values not including a value of 1. This means that obesity status is a statistically significant risk factor for complications in patients with diabetes mellitus. So, it can be concluded that respondents who have obesity status are at risk of developing complications 2.346 times greater than respondents who are not obese.

The duration of the diabetes variable has an Odds Ratio (OR) value of 9.793 (95 % CI: 4.328-22.159) with a lower limit and upper limit (LL-UL) values not including a value of 1. This means that the duration of diabetes is a statistically significant risk factor for complications in patients with diabetes mellitus. Thus, it can be concluded that respondents with a duration of diabetes of > 5 years are at risk of developing complications 9.793 times greater than respondents whose duration of diabetes is < 5 years.

The physical activity variable has an Odds Ratio (OR) value of 1.282 (95 % CI: 0.644-2.554) with a lower limit and upper limit (LL-UL) values including a value of 1. This means that physical activity is not a risk factor for complications in patients with diabetes mellitus.

Table 1

Distribution Based on Respondent Characteristics at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers, Makassar

Characteristics	Respondent Group			
	Case (n=50)		Control (n=100)	
	N	%	N	%
Age (Years old)				
46-55	11	22.0	22	22.0
56-65	24	48.0	48	48.0
66-75	12	24.0	24	24.0
>75	3	6.0	6	6.0
Gender				
Male	18	36.0	36	36.0
Female	32	64.0	64	64.0
Educational Background				
Not graduated	3	6.0	14	14.0
Elementary school graduate	11	22.0	29	29.0
Junior high school graduate	8	16.0	15	15.0
Senior high school graduate	12	24.0	29	29.0
Diploma/University graduate	16	32.0	13	13.0
Occupation				
Not Working/Housewife	23	46.0	48	48.0
Entrepreneur	12	24.0	29	29.0
Civil servant/TNI/POLRI	13	26.0	15	15.0
Farmers/Laborers	2	4.0	8	8.0
Brinkman Index (Smoking degree)				
Do not smoke	34	68.0	80	80.0
Mild	8	16.0	12	12.0
Moderate	7	14.0	8	8.0
Severe	1	2.0	0	0

Source: Primary data, 2022

The smoking habit variable has an Odds Ratio (OR) value of 1.882 (95 % CI: 0.871-4.066) with a lower limit and upper limit (LL-UL) value including a value of 1. This means that smoking habits are not a risk factor for complications in patients with diabetes mellitus.

The hypertension status variable has an Odds Ratio (OR) value of 2.455 (95 % CI: 1.218-4.948) with a lower limit and upper limit (LL-UL) values not including a value of 1. This means that hypertension status is a statistically significant risk factor for complications in patients with diabetes mellitus. It can be concluded that respondents who have hypertension status are at risk of developing complications 2.455

times greater than respondents who are not hypertensive.

Table 3 shows that the duration of the diabetes variable is the most influential risk for complications in patients with diabetes mellitus with a Wald value of 27.741 and an Exp (B) value of 10.123 and a significance of 0.0001. Thus, the duration of diabetes is the most influential risk factor for complications in patients with diabetes mellitus after controlling for other variables. The other factors that significantly influence the overall regression analysis are hypertension status and obesity status. Whereas smoking habits do not have a significant effect.

DETERMINANTS OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Table 2

Determinants of Complications in Patients with Diabetes Mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers in Makassar

Research variable	Respondent Group				P	Unadjusted OR (95% CI)
	Case (n=50)		Control (n=100)			
	N	%	n	%		
Obesity Status						
High Risk	30	60.0	39	39.0	0.024*	2.346* (1.172-4.696)
Low Risk	20	40.0	61	61.0		
Duration of Diabetes						
High Risk	40	80.0	29	29.0	0.0001*	9.793* (4.328-22,159)
Low Risk	10	20.0	71	71.0		
Physical Activity						
High Risk	22	44.0	38	38.0	0.596	1.282 (0.644-2.554)
Low Risk	28	56.0	62	62.0		
Smoking habits						
High Risk	16	32.0	20	20.0	0.156	1.882 (0.871-4.066)
Low Risk	34	68.0	80	80.0		
Hypertension Status						
High Risk	32	64.0	42	40.0	0.018*	2/455* (1.218-4,948)
Low Risk	18	36.0	58	58.0		

*Statistically significant
Source: Primary data, 2022

Table 3

Analysis of Variables in the Equation of Multiple Logistic Regression regarding Determinants of Complications in Patients with Diabetes Mellitus at the Mangasa and Tamamaung Community Health Centers in Makassar

Research variable	B	S. err	Wald	Sig	Exp (B)	95% CI	
						LL	ul
Obesity Status	0.841	0.426	3.905	0.048*	2.320	1.007	5.344
Duration of Diabetes	2.315	0.439	27.741	0.0001*	10.123	4.278	23.956
Smoking habits	0.948	0.486	3.800	0.051	2.580	0.995	6.691
Hypertension Status	0.922	0.427	4.663	0.031*	2.515	1.089	5.807

*Statistically significant
Source: Primary data, 2022

DISCUSSION

The results of this study indicate that out of 50 cases of diabetes mellitus complications, 30

(60.0 %) respondents have an obesity status. The bivariate test found that obesity status has a statistically significant relationship, where respondents with obesity status have a 2.346 times greater risk of developing complications than respondents who are not obese.

These results are in line with a study by (8), showing that respondents who have obesity status in the case group of 90.1 %, with a p-value = 0.001, which means that there is a significant relationship between obesity status and the incidence of micro and macrovascular diabetes mellitus complications, where respondents with obesity status are at risk of 25.35 times greater of developing macro and microvascular diabetes mellitus complications (8). A similar study was also conducted (9) showing that obesity is associated with an increased risk of diabetes mellitus complications.

Being overweight is not necessarily a dangerous situation. However, the fatter a person is the higher the body fat content. Fat is an important part of a healthy diet. Choose foods with “good” unsaturated fats, limit foods high in saturated fat, and avoid “bad” trans fat. “Good” unsaturated fats — Monounsaturated and polyunsaturated fats — lower disease risk. Bad fat contributing factor to coronary heart disease. Obesity is a triggering factor for diabetes associated with insulin resistance. In individuals who are obese, higher amounts of non-esterified fatty acids, glycerol, hormones, and pro-inflammatory cytokines that could participate in the development of insulin resistance are released by adipose tissue. Thus, obesity increases the risk of several debilitating, and deadly diseases, including diabetes, heart disease, and some cancers (10).

Duration of diabetes in the case group of diabetes mellitus complications presented 80.0 %, which means 40 respondents have suffered from diabetes for more than 5 years, and in the control group, it was 29.0 %, which means 29 respondents have suffered from diabetes for more than 5 years. The results of the bivariate test show that the duration of diabetes has a statistically significant relationship with diabetes mellitus complications, where respondents with a duration of diabetes of more than 5 years have a 9.793 times greater risk of developing complications than respondents with a duration of diabetes of fewer than 5 years.

Furthermore, our results of the multivariate analysis show that the dominant factor that has the most influence on, diabetes mellitus complications is the duration of the diabetes

variable with a p-value = 0.0001 with OR = 10.123 at the confidence level (CI = 95 %), with LL = 4.278 and UL = 23.956. Because the lower and upper limit values do not include a value of 1, the duration of diabetes is a risk factor for complications in patients with diabetes mellitus. This means people who have suffered from diabetes mellitus for >5 years have a 10.123 times greater risk of developing complications than people who have suffered from diabetes mellitus for <5 years. In this regard, Korsal et al. (11) showed that the duration of diabetes mellitus is a risk factor for diabetes mellitus complications. The study revealed that 1 out of 3 adults with diabetes mellitus has ≥ 1 complication in their chronic ambulatory care clinics. Diabetic ketoacidosis was the most common acute complication whereas hypertension was the most common chronic complication. The presence of diabetes mellitus complications was associated with the age of the patients, duration of diabetes mellitus, family history of DM, DM regimen, and the presence of other chronic diseases (11). A similar study was also conducted by Purwandari et al. (12), who demonstrated that there is a relationship between the duration of diabetes and the occurrence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in the pre-elderly, where respondents with a duration of diabetes of more than 5 years are at risk of 2.274 times greater of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in pre-elderly. The duration of diabetes mellitus can affect the occurrence of complications where the longer patients suffer from diabetes mellitus, the higher the risk of complications. The longer a person suffers from diabetes mellitus with hyperglycemia, the higher the occurrence of chronic complications due to abnormal blood glucose levels, especially after suffering from diabetes mellitus for more than 5 years (13).

Besides the beneficial effects of controlling weight, physical activity also benefits in increasing the absorption or metabolism of sugar and fat in muscle cells and tissue cells, thereby reducing the concentration of sugar and fat in the blood. Physical activity is not only beneficial for preventing diabetes but also has an impact on treatment and reduces the risk of complications for those who already suffer from diabetes mellitus (14). In this study, the majority of respondents had a good physical activity where

OR = 1.282 (95 % CI = 0.644-2.554) with lower limit and upper limit values including a value of 1. This means that physical activity is not a risk factor for complications in patients with diabetes mellitus. Similarly, the results of Purwandari et al. (12), showed that physical activity was not associated with chronic diabetes mellitus complications. In addition, a study by (15) also shows that there is no relationship between physical activity and the incidence of diabetes mellitus complications (15).

This contrasts with a study by (16), showing that a large number of urban Bangladeshi residents also state that physical activity is a risk factor for developing diabetic neuropathy in patients with diabetes mellitus. Physical activity can lower fasting blood sugar levels and prevent complications. Muscles in the body will react with glucose stored in the body. Glucose in the blood will decrease so that blood sugar in the body can be controlled (17).

Smoking has long been known to have a negative effect on human health. Smoking can increase a person's risk of developing diabetes mellitus more than those who do not smoke. Smoking and diabetes are related, smoking can cause diabetes and smoking will exacerbate diabetes that has been suffered. The relationship between smoking and diabetes is related to the occurrence of insulin resistance and interference with pancreatic insulin production, where nicotine and tar will interfere with the in the functioning of the pancreas to produce insulin. Smoking can not only increase a person's risk of developing diabetes but also other diabetes mellitus complications (18).

In this study, most respondents do not smoke where OR = 1.882 (90 % CI = 0.871-4.066) with lower limit and upper limit (LL-UL) values including a value of 1. This means that smoking is not a risk factor for complications in patients with diabetes mellitus.

This study is in line with Musyawirah et al. (15), who stated that smoking habits are not associated with the incidence of diabetes mellitus complications. In addition, Rachman and Dwipayana (19), also show that smoking status is not associated with the incidence of peripheral neuropathy in patients with diabetes

mellitus. Furthermore, Cheema et al. (20) show that smoking status is also not associated with diabetic microvascular complications. This contrasts with a study by Jaya et al., in 2021, showing that smoking history is associated with neuropathic diabetes mellitus complications in the elderly (21), as well as the study of Tracey et al. (22), who also show that smoking status is associated with macro and microvascular diabetes mellitus complications. Smoking can increase the risk of developing diabetes and exacerbate micro and macrovascular diabetes mellitus complications. Quitting smoking is an important target in controlling diabetes and preventing diabetes mellitus complications (22).

Our results demonstrate that hypertension of the respondents in the diabetes mellitus complications case group is 64.0 % or 32 respondents are at high risk, whereas in the control group, 42 % or 42 respondents are at low risk. Bivariate analysis shows that hypertension status has a statistically significant relationship with diabetes mellitus complications, where respondents with hypertension status have a 2.455 times greater risk of developing complications than respondents who are not hypertensive. This is in line with the data reported by Ponesai et al. (23), showing that hypertension is associated with the incidence of diabetes mellitus complications, where patients with diabetes mellitus who also are hypertensive, have a 4.10 times greater risk of suffering from complications than those who do not have hypertension. Similarly, Stanifer et al., state that there is a relationship between hypertension and the incidence of diabetes mellitus complications (24). Furthermore, Rahmawati and Hargono (17) also show that hypertension is associated with the incidence of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus, with OR = 3.14, meaning that patients with a history of hypertension have a risk of suffering diabetic neuropathy 3.14 times greater than patients who are not hypertensive. Hypertension is a risk factor that can increase the occurrence of heart and blood vessel diseases, stroke, and other complications. Increased blood pressure is commonly found in people with diabetes. People with diabetes are twice more likely to have hypertension than those without diabetes (25).

Acknowledgments

The authors sincerely thank the respondent who participated in this study.

Funding statement

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Availability of Data and Materials

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

REFERENCES

1. Ministry of Health Indonesia. Signs and Symptoms of Diabetes. Jakarta: Kemenkes; 2020.
2. Association Indonesian Endocrinology (PERKENI). Management and Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus in Indonesia. Jakarta: Perkeni; 2021.
3. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas, 2021.
4. Ministry of Health. Still Productive, Prevent, and Overcome Diabetes Mellitus, 2021.
5. Ministry of Health Indonesia. Report South Sulawesi Province Riskesdas 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018.
6. Health Social Security Administration Agency (BPJS). Number of JKN Participants with DM Complications. Jakarta: BPJS; 2022.
7. Makassar City Health Office. Profile of Makassar City Health Service in 2021. Macassar: Makassar City Health Office; 2021.
8. Handoko H, Raharjo SE, Murti B. Predictors of Macro and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Dr. Moewardi Hospitas, Surakarta. Indonesian J Med. 2018;3(1):1-13.
9. Hammoudi J, Dahmani H, Bouanani NH, Nouayti H, Mekhfi H, Legssyer A, et al. Risk factors and diabetes-related complications frequency in the population of the northeastern Morocco. *Open J Epidemiol.* 2018;8(3):164-169.
10. Kurniadi H, Nurrahmani U. Stop Symptoms Heart Coronary, High Cholesterol, Diabetes Mellitus, Hypertension. Media Palace. 2015.
11. Korsas AT, Genemo ES, Bayisa HG, Dedefo MG. Diabetes mellitus complications and associated factors among adult diabetic patients in selected hospitals of West Ethiopia. *The Open Cardiovascular Medicine J.* 2019;13(1):31-39.
12. Purwandari CA, Wirjatmadi RB, Mahmudiono T. Factor Risk Happening Complications Chronic Diabetes Mellitus Type 2 Pre elderly. *Amerta Nutrition.* 2022;6(3):262-271.
13. Nurgroho FC, Budiana I. Diabetes Self-Management Education (DSME) Emotional Demonstration Approach. Indonesian Science Media. 2021.
14. Marewa LW. Diabetes (Diabetes Mellitus). Indonesian Torch Library Foundation, 2015.
15. Musyawirah D, Rismayanti AJ. Related factors with incident DM complications in DM patients at Ibnu Sina Hospital, 2016.
16. Bukht MS, Ahmed KR, Hossain S, Masud P, Sultana S, Khanam R. Association between physical activity and diabetic complications among Bangladeshi type 2 diabetic patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev.* 2019;13(1):806-809.
17. Rahmawati A, Hargono A. Factor Dominant Neuropathy Diabetes in Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *J Periodically Epidemiology.* 2018;6(1):60-68.
18. Riamah R. Health Behavior of Diabetes Mellitus Patients. NEM Publisher. 2022.
19. Rachman A, Dwipayana IM. Prevalence and Relationship Between Controls glycemic with diabetic Neuropathy Peripherals in Diabetes Mellitus Patients Type 2 at Sanglah General Hospital. *J Med Udayana.* 2020;9(1).
20. Cheema S, Maisonneuve P, Zirie M, Jayyousi A, Alrouh H, Abraham A, et al. Risk factors for microvascular complications of diabetes in a high-risk middle east population. *J Diabetes Research.* 2018;7(2):32-39.
21. Jaya MKA, Swastini DA, Nopitasari BL, Veryanti PR. A case-control study on risk factors affected peripherals neuropathic complication in elderly with type 2 diabetes mellitus. *Res J Pharm Technol.* 2021;14(8):4040-4046.
22. Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, Buckley CM, Cavana RJ, Kearney PM. Risk Factors For Micro and Macrovascular Complications Among Older Adults With Diagnosed Type 2 Diabetes: Findings From The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Diabetes Res.* 2016;56(7):43-49.

DETERMINANTS OF COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

23. Ponesai N, Anderson C, Mufuta T, Gombe N, Lucia T, Donewell B. Risk factors for diabetic complications among diabetic patients, Chirumanzu District, Zimbabwe, 2011. *Austin J Public Health Epidemiol.* 2015;2(2):1-7.
24. Stanifer JW, Cleland CR, Makuka GJ, Egger JR, Maro V, et al. Prevalence, risk factors, and complications of diabetes in the Kilimanjaro region: A population-based study from Tanzania. *PloS One.* 2016;11(10): e0164428.
25. Syam AJ. Comparative Study of Type 2 Diabetes Mellitus in Urban and Rural Areas. *An Idea Health J.* 2022;2(02):106-110.

Risk factors on incidence of tuberculosis in Tinambung, Indonesia

Factores de riesgo en la incidencia de la tuberculosis en Tinambung, Indonesia

Basrun Anccunk^{1a}, Arsunan Arsin^{2b}, Ridwan Amiruddin^{3b}, A. Zulkifli Abdullah^{4c}, Suriah^{5c},
Apik Indarty Moedjiono^{6d}

SUMMARY

Tuberculosis increases as TB-HIV cases increase; it is caused by knowledge, unhealthy behavior, increasing poverty, TB drug resistance, and to sociodemographic and environmental problems. This study aimed to analyse individual and environmental risk factors for the incidence of tuberculosis.

This type of research is an observational analysis of a population of the Tinambung community using a case-control study design carried out in the working area of the Tinambung Health Center. With a sample of 156 people (76 cases and 76 controls), the instruments used were questionnaires and lighting and humidity measurements. Cases are tuberculosis sufferers, and controls are non-tuberculosis sufferers. Odds ratio data analysis and logistic regression were used to analyze potential risk factors for the incidence of tuberculosis using an α of 5 %.

The results showed that the significant risk factors for the incidence of tuberculosis were knowledge (OR= 2.562, CI95 %: 1.344-4.884, p: 0.004), nutritional status (OR= 19.159, CI95 %: 7.744-47.397, p: 0.0001), habit smoking (OR= 6.800, CI95 %: 3.060-15.111, p: 0.0001), contact history (OR= 11.324, CI95 %: 1.413-90.761, p: 0.005), lighting (OR= 4.784, CI95 %: 1.925-11.892, p: 0.0001), and occupancy density (OR= 3.364, CI95 %: 1.034-10.938, p: 0.035). The conclusion is that knowledge, nutritional status, smoking, contact history, lighting, and occupancy density are risk factors for tuberculosis. Nutritional status is the most influential factor in the incidence of tuberculosis. It is recommended that efforts to improve nutrition in the community be increased and screening of TB household contacts as early as possible.

Keywords: Nutritional status, smoking, contact history, lighting, occupational density, tuberculosis.

RESUMEN

La tuberculosis aumenta a medida que aumentan los casos de TB-VIH; a causan los conocimientos, los comportamientos poco saludables, el aumento de la pobreza y la resistencia a los fármacos antituberculosos

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.8>

ORCID: 0009-0001-4838-6622¹

ORCID: 0000-0003-3311-6686²

ORCID: 0000-0002-0235-4211³

ORCID: 0000-0003-4437-6811⁴

ORCID: 0000-0002-2239-0017⁵

ORCID: 0000-0002-2740-9506⁶

^aMaster's Programme, Department of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

Recibido: 19 de marzo 2023

Aceptado: 13 de abril 2023

^bDepartment of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

^cDepartment of Health Promotion, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

^dDepartment of Biostatistics, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia.

E-mail: basrunepid@gmail.com

y a problemas sociodemográficos y ambientales. Este estudio pretende analizar los factores de riesgo individuales y ambientales en la incidencia de la tuberculosis.

Se trata de un análisis observacional de una población de la comunidad de Tinambung mediante un diseño de estudio de casos y controles realizado en el área de trabajo del Centro de Salud de Tinambung. Con una muestra de 156 personas (76 casos y 76 controles), los instrumentos utilizados fueron cuestionarios y mediciones de iluminación y humedad. Los casos son tuberculosos y los controles no tuberculosos. Se utilizaron el análisis de datos de odds ratio y la regresión logística para analizar los posibles factores de riesgo de la incidencia de tuberculosis utilizando un α del 5 %.

Los resultados mostraron que los factores de riesgo significativos para la incidencia de tuberculosis eran el conocimiento ($OR= 2,562$, $CI95\%: 1,344-4,884$, $p: 0,004$), el estado nutricional ($OR= 19,159$, $CI95\%: 7,744-47,397$, $p: 0,0001$), el hábito de fumar ($OR= 6,800$, $CI95\%: 3,060-15,111$, $p: 0,0001$), historial de contactos ($OR= 11,324$, $CI95\%: 1,413-90,761$, $p: 0,005$), iluminación ($OR= 4,784$, $CI95\%: 1,925-11,892$, $p: 0,0001$) y densidad de ocupación ($OR= 3,364$, $CI95\%: 1,034-10,938$, $p: 0,035$). La conclusión es que los conocimientos, el estado nutricional, el tabaquismo, los antecedentes de contacto, la iluminación y la densidad de ocupación son factores de riesgo de tuberculosis. El estado nutricional es el factor que más influye en la incidencia de la tuberculosis. Se recomienda redoblar los esfuerzos para mejorar la nutrición en la comunidad y someter a cribado a los contactos domésticos con tuberculosis lo antes posible.

Palabras clave: Estado nutricional, tabaquismo, historial de contactos, iluminación, densidad ocupacional, tuberculosis.

INTRODUCTION

Tuberculosis is one of the world's top 10 causes of death caused by *Mycobacterium tuberculosis*. This is one of the Sustainable Development Goals (SDGs) to become a public health issue in Indonesia and internationally (1). Tuberculosis is an infectious disease which is still a world concern because the morbidity and mortality are still very high (2).

Indonesia is ranked second in the world with tuberculosis sufferers after India; tuberculosis cases have decreased but have not reached

the target of the END TB strategy, since only decreased by 9 % (3). The death rate from TB has decreased but did not reach the target of half the target set (3). Of the three provinces, West Java, East Java, and Central Java already represent half of the tuberculosis cases in Indonesia (4).

TB is an environment-based disease. The condition of the home environment plays a significant role in the transmission of tuberculosis (5). The risk factors for TB transmission are environmental factors and behavioral factors. Environmental factors include ventilation, occupancy density, temperature, lighting, and humidity. While behavioral factors include smoking habits, spitting or throwing phlegm anywhere, coughing or sneezing without covering your mouth, and the habit of not opening windows (6).

The occupancy density factor can increase the incidence of tuberculosis the higher the contact with tuberculosis patients who can be transmitted (7). Adequate lighting and humidity in the room can kill and inhibit microorganisms' growth, including tuberculosis germs (8). High humidity conditions facilitate the transmission of tuberculosis (9).

The situation of West Sulawesi Province regarding the incidence of tuberculosis from 6 districts are, the higher in Polewali Mandar district with a total of 511 cases, followed by Mamuju district with 395 cases, Majene district with 229 cases, Central Mamuju district with 165 cases, North Mamuju district with 127 cases and the lowest district Mamasa as many as 102 cases. (10).

The challenge for tuberculosis control efforts in West Sulawesi is about public awareness of healthy living and prevention of tuberculosis to increase the risk of spreading infection (10).

In Polewali Mandar Regency, tuberculosis is a significant public health problem. The number of TB patients in Polewali Mandar district is 540 new cases smear-positive; of the total number of tuberculosis sufferers, 70 % are of productive age. In 2021, tuberculosis sufferers were found during this pandemic reaching 772 cases (11). This study aimed to analyze individual and environmental risk factors for the incidence of tuberculosis.

MATERIALS AND METHODS

Research Design and Location

This research uses quantitative methods using observational analytic studies with a case-control study approach. Will be carried out in the working area of the Tinimbang Public Health Center, Polewali Mandar Regency.

Population and Research Sample

The population in this study is those in the district of Tinimbang. Samples were taken from the SITB application with a total of 78 cases. The sample size uses a 1:1 ratio of cases and controls, the case sample is 78, and the control sample is 78, the total sample is 156 people. The sampling technique uses the purposive sampling method.

Instruments and Procedures

The data was collected using a questionnaire through interviews and observations of lighting and humidity measurements. Measurement of lighting using a lux meter and humidity using a hygrometer. Both tools were placed in the middle of the respondent's room for 10-15 minutes.

This research has received ethical approval from the Faculty of Public Health, Hasanuddin University, with number: 10253.UN4.14.1/TP.01.02/2022 on September 5, 2022. Furthermore, has been granted a research permit for Polewali Mandar Regency with number: 503/0632/IPL/DPMPTSP /IX/2022.

Data analysis

Data processing and analysis were carried out using the SPSS version 25 program. Univariate analysis was carried out to describe or describe the research variables presented in the frequency distribution of each variable. The bivariate analysis uses two stages. The first stage uses the Chi-Square test to determine the relationship between the independent and dependent variables. The second stage uses the odds ratio (OR) to

determine the risk of the independent variable to the dependent variable. Multivariate analysis was used to establish the relationship and magnitude of the relationship between the independent variables jointly with the dependent variable. The analysis used is logistic regression analysis.

RESULTS

The characteristics of the research subjects are shown in Table 1; three characteristics are compared, gender, age, and address. The results of the analysis showed that the respondents who were matched in the age group 55-59 years were 24 people (15.38 %), 12 cases and controls each, while in the age group 75 years and over were four people (2.56 %), each case and control two people. For gender, most of the respondents were male, with 93 respondents (59.62 %), while female were 63 respondents (40.38 %). For the characteristics of the address, more respondents live in Karama village, 44 respondents (28.21 %) in each case, and control 22 respondents (28.21 %).

For the level of education, the most research results with high school graduation education were 66 people (45.51 %). In the case group, most respondents were at the level of elementary school graduate education, with 30 respondents (38.46 %), while in the control group, most were at the equivalent high school education level, with 37 respondents (47.44 %).

For employment, most are working as a housewife, with 39 respondents (25 %). In the case group, 20 respondents (25.64 %) worked as housewives, while the control group mostly worked as housewives, with 19 respondents (24.36 %).

The results of the bivariate analysis can be seen in Table 2. It shows that the p-value results for all variables are below 0.05, so all variables have a significant relationship. Based on the odds ratio (OR) test, the variables that are risk factors for the incidence of tuberculosis are knowledge, nutritional status, smoking, contact history, lighting, and occupancy density. While the humidity variable is related but based on the OR value, the lower limit and upper limit values

RISK FACTORS ON INCIDENCE OF TUBERCULOSIS

Table 1. Distribution of Research Respondents' Characteristics in the Working Area of the Tinambung Health Center Polewali Mandar Regency

Characteristics of Respondents	Case		Control		Total	%
	n	%	n	%		
1 Age						
15-19 Years	6	7.69	6	7.69	12	7.69
20-24 Years	9	11.54	9	11.54	18	11.54
25-29 Years	6	7.69	6	7.69	12	7.69
30-34 Years	3	3.85	3	3.85	6	3.85
35-39 Years	6	7.69	6	7.69	12	7.69
40-44 Years	2	2.56	2	2.56	4	2.56
45-49 Years	7	8.97	7	8.97	14	8.97
50-54 Years	7	8.97	7	8.97	14	8.97
55-59 Years	12	15.38	12	15.38	24	15.38
60-64 Years	9	11.54	9	11.54	18	11.54
65-69 Years	6	7.69	6	7.69	12	7.69
70-74 Years	3	3.85	3	3.85	6	3.85
75+ Years	2	2.56	2	2.56	4	2.56
2 Sex						
Male	47	60.26	46	58.97	93	59.62
Female	31	39.74	32	41.03	63	40.38
3 Address						
Tinambung	13	16.67	13	16.67	26	16.67
Batulaya	7	8.97	7	8.97	14	8.97
Karama	22	28.21	22	28.21	44	28.21
Tangga-tangga	13	16.67	13	16.67	26	16.67
Lekopadis	7	8.97	7	8.97	14	8.97
Sepabatu	9	11.54	9	11.54	18	11.54
Tandung	4	5.13	4	5.13	8	5.13
Galung Lombok	3	3.85	3	3.85	6	3.85
4 Education						
No School	0	0.00	3	3.85	3	1.92
Not Graduated from Elementary School	4	5.13	0	0.00	4	2.56
Has Graduated from Elementary School	30	38.46	23	29.49	53	33.97
Junior High School	11	14.10	6	7.69	17	10.90
Senior High School	29	37.18	37	47.44	66	42.31
Akademi/PT	4	5.13	9	11.54	13	8.33
5 Occupation						
Jobless	3	3.85	3	3.85	6	3.85
PNS/TNI/Polri/PPPK	3	3.85	5	6.41	8	5.13
Private Sector Employee	1	1.28	0	0.00	1	0.64
Self-employed/trader	19	24.36	10	12.82	29	18.59
Farmer	5	6.41	10	12.82	15	9.62
Fisherman	14	17.95	13	16.67	27	17.31
Honorary employee	1	1.28	1	1.28	2	1.28
Laborer	3	3.85	5	6.41	8	5.13
Motorcycle taxi driver	0	0.00	1	1.28	1	0.64
Students	9	11.54	9	11.54	18	11.54
Retired	0	0.00	2	2.56	2	1.28
Housewife	20	25.64	19	24.36	39	25.00

Source: Data Primer, 2022.

Table 2. Distribution of the Risk of Independent Variables on the Incidence of Tuberculosis in the Tinambung Health Center Working Area, Polewali Mandar Regency

Research Variables	Case		Control		p	OR	CI 95%
	n	%	n	%			
Knowledge							
Less	47	60.26	29	37.18	0.004	2.562	1.344-4.884
Good	31	39.74	49	62.82			
Nutritional Status							
Less	51	65.38	7	8.97	0.0001	19.159	7.744-47.397
Good	27	34.62	71	91.03			
Smoking							
Smoking	39	50.00	10	12.82	0.0001	6.800	3.060-15.111
No Smoking	39	50.00	68	87.18			
Contact History							
Had Contact	10	12.82	1	1.28	0.005	11.324	1.413-90.761
No Contact	68	87.18	77	98.72			
Lighting							
Not Qualified	25	32.05	7	8.97	0.0001	4.784	1.925-11.892
Meets Requirements	53	67.95	71	91.03			
Humidity							
Not Qualified	75	96.15	68	87.18	0.043	3.676	0.971-13.919
Meets Requirements	3	3.85	10	12.82			
Residential Density							
Dense	12	15.38	4	5.13	0.035	3.364	1.034-10.938
Not dense	66	84.62	74	94.87			

Source: Data Primer, 2022.

include a value of 1; humidity is a risk factor that is not significant and is not a risk factor for tuberculosis.

The results of step 1 multivariate analysis showed that of the seven variables that were significant to the incidence of tuberculosis, it was found that there were 4 of the most influential variables. The first most influential variable was

the nutritional status with OR = 30,360 (CI95 %: 9,517-96,848). The second, contact history variables OR=20,461 (CI95 %: 1,849-225,064). The third, smoking variables with OR= 15,084 (CI95 %: 4,752-47,881), and the fourth, lighting variables with OR=7,078 (CI95 %: 1,849-27,085) (Table 3).

Table 3. Results of Multivariate Analysis of Risk Factors for Tuberculosis Incidence in the Tinambung Health Center Working Area, Polewali Mandar Regency

Variabel Penelitian	B	Waid	Sig.	Exp(B)/OR	95% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Step 1						
Knowledge	0.398	0.638	0.424	1.489	0.561	3.953
Nutritional Status	3.413	33.257	0.0001	30.360	9.517	96.848
Smoking	2.714	21.200	0.0001	15.084	4.752	47.881
Contact History	3.019	6.087	0.014	20.461	1.860	225.064
Lighting	1.957	8.168	0.004	7.078	1.849	27.085
Occupancy Density	1.153	1.621	0.203	3.167	0.537	18.683
Constant	-9.870	25.501	0.0001	0.0001		

Source: Data Primer, 2022.

DISCUSSION

The results showed that there was a relationship between knowledge and a risk factor with the incidence of tuberculosis in the working area of the Tinambung Public Health Center, Polewali Mandar Regency. The research from Zhulaikha indicate that knowledge is a risk factor for tuberculosis in the working area of the Bandarharjo Semarang Health Center (8) and the research conducted in Pulogadung Jakarta found that there is a relationship between knowledge and the occurrence of tuberculosis (12). Madjid et al. showed that the level of public understanding of tuberculosis could prevent tuberculosis (13). Likewise, Madjid et al. showed that high public knowledge about tuberculosis could influence attitudes toward tuberculosis prevention (14). By increasing public understanding, people can change their behaviour to prevent tuberculosis (15).

The results showed that there was no relationship between poor nutritional status and a risk factor for tuberculosis. According to the theory that nutritional status is a variable that plays a very important role in the incidence of tuberculosis; of course, this still depends on other variables, the main of which is the presence or absence of tuberculosis germs in the body and attacks the lungs. Because poor nutritional status will interfere with the immune system, which facilitates the occurrence of infectious diseases, including tuberculosis, it is necessary to maintain (6).

The results of this study are in line with several previous studies, including the study of Dhanaraj et al., which found that BMI <18.5 was a factor associated with the incidence of tuberculosis in adults in metropolitan cities of South India (16), Dhanaraj et al. and Mathew et al. found that among health workers, low BMI was a risk factor for contracting tuberculosis (17). Sekar Prihanti et al., using a case-control study, showed that low BMI is a risk factor for tuberculosis (6), and Prambang and Setiawan using a meta-analysis shows that BMI results are a risk factor for tuberculosis (7).

The results on smoking on the incidence of tuberculosis have a relationship and are risk factors. Smoking habits are a very important

risk factor for pulmonary TB because there are carcinogenic substances contained in cigarette smoke which generally consist of contaminants in the form of carbon monoxide and particulates (18). Smoking can cause changes in the structure and function of the airways and lung tissue. In lung tissue, there is an increase in the number of inflammatory cells and damage to the alveoli (19).

In general, several studies are in line with the results of this study, including a case-control study in Croatia by Anamarija Jurcev et al., who found that former smokers and smokers were significantly associated with the incidence of pulmonary TB, even passive exposure to cigarette smoke in non-smokers (passive smokers) in a bivariate analysis was also associated with pulmonary TB because they are exposed to inhaling toxic substances that are similar to active smokers, although in different concentrations (20).

Another variable was found to have a very strong relationship and was a risk factor for pulmonary tuberculosis in adults in the working area of the Tinambung Public Health Center, Polewali Mandar Regency, namely, household contact history of TB. The results of this study indicate that people who have had contact in the past live in the same house or are in contact while working with people with pulmonary tuberculosis have an 11.3-fold risk of getting positive pulmonary tuberculosis than people who have never had contact with tuberculosis at home or work. These results are consistent with the theory that there is a history of contact with family members who live in the house and \geq three months of contact are at risk of developing pulmonary tuberculosis, especially through contact (21).

Several studies are in line with the results of this study. Among them, a case-control study, in Croatia, by Jurcev-Savicevic et al., who found that people with a history of contact with TB were 2.19 times more likely to suffer from pulmonary TB (20). Likewise, Ruswanti B's research in Kab. Pekalongan, Indonesia, shows that family members who have contact with pulmonary TB sufferers are at risk of contracting pulmonary TB as much as 4.5 times greater than family members who have no contact (22). A case-control study of healthcare workers in South India conducted

by Mathew et al. found that health workers who have frequent contact with TB patients have a 2.83 times higher risk of contracting pulmonary TB (17).

The results of the lighting study showed that there was a significant relationship and was a risk factor for the incidence of tuberculosis. Kills bacteria, especially *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis germs can only be killed by direct sunlight (23). This research is in line with Sahadewa and Luh, who examined Jaticalang village, Krian sub-district, Sidoarjo district using a case-control study showing that lighting is a risk factor for tuberculosis (24).

Variable humidity, shows that there is a relationship, but it is not a risk factor for tuberculosis. This is not in line with Sahadewa and Luh, which was conducted in Krian District, Sidoarjo Regency, which showed that there was a significant relationship between humidity and the incidence of tuberculosis (24). This research is also in line with Fahdhienie Farrah et al., conducted at the Pidie Health Center, Pidie District, which proved that humidity levels that did not meet the requirements had a 4.26 times greater risk of having respondents exposed to tuberculosis compared to humidity levels that met the requirements (2). This is because the settlements occupied are almost the same and are influenced by weather factors.

The results of the occupancy density variable showed that it had a relationship and was a risk factor for tuberculosis. Based on the theory of occupancy, density plays an important role and the process of environmental factors in the transmission of tuberculosis (25). Population density and residential density are environmental influences that are quite strong in the transmission of infectious diseases (26).

The results of this study are in line with the research of Mawardi & Indah, in which the results showed that occupancy density is at risk for the incidence of tuberculosis using case-control. Research by Sekar Prihanti et al. used a case-control study that occupancy density is a risk factor for tuberculosis (6). Fahdhienie Farrah et al., showed at the Pidie Community Health Center, Pidie District, that occupancy density is a risk factor for tuberculosis (2).

Multivariate analysis found that of the six variables, which were risk factors, there were four significant variables, namely nutritional status, smoking, contact history, and lighting, which had a strong influence on the incidence of tuberculosis. The nutritional status variable has a very strong influence on the incidence of tuberculosis but is still influenced by other variables such as contact history or exposure to TB germs.

CONCLUSION

Significant risk factors for the incidence of tuberculosis are knowledge, nutritional status, smoking, contact history, lighting, and occupancy density. The most influential risk factors are nutritional status and contact history.

Acknowledgement

Lecturers and academic staff of the Faculty of Public Health, Department of Epidemiology, University of Hasanuddin Makassar, who have assisted in completing this research. The head of the Tinambung Health Center has accepted and allowed our research. Communities in the working area of the Tinambung Health Center for their participation in the research. As well as all parties who have helped from research to writing this article can be published.

REFERENCES

1. Indonesian Ministry of Health. Indonesia Health Profile 2020. Ministry of Health of the Republic of Indonesia. 2021;139.
2. Fahdhienie F, Agustina A, Ramadhana PV. Analysis of Risk Factors for the Incidence of Tuberculosis Disease in the Pidie Health Center Working Area, Pidie Regency in 2019. *Sel J Health Research*. 2020;7(2):52-60.
3. Organization WH. Global tuberculosis report 2021: supplementary material. 2022.
4. Indonesian Ministry of Health. National strategy for tuberculosis control in Indonesia 2020-2024. National Consolidation Meeting for the Development of National TB Strategy. 2020;135.

RISK FACTORS ON INCIDENCE OF TUBERCULOSIS

5. Fitriani E. Risk Factors Associated with the Incidence of Pulmonary Tuberculosis (Case Study at the Ketanggungan Health Center, Brebes Regency, 2012). *Unnes J Public Heal*. 2013;2(1).
6. Prihanti GS, Rahmawati I. Analysis of Risk Factors for the Incidence of Pulmonary Tuberculosis. *Saintika Med*. 2015;11(2):127-312.
7. Pralambang SD, Setiawan S. Risk factors for tuberculosis incidence in Indonesia. *J Biostat Population, and Health Inform*. 2021;2(1):60-71.
8. Zulaikhah ST, Ratnawati R, Sulastri N, Nurkhikmah E, Lestari ND. Relationship between Knowledge, Behavior and Home Environment with the Incidence of Pulmonary Tuberculosis Transmission in the Bandarharjo Semarang Health Center Working Area. *J Kesehat Lingkung Indones*. 2019;18(2):81-88.
9. Pratiwi RD, Pramono D, Junaedi J. Socio-economic and environmental risk factors of tuberculosis in Wonosobo, Central Java, Indonesia. *KEMAS J Kesehat Masy*. 2020;16(1):61-70.
10. West Sulawesi Health Office. Health profile of West Sulawesi province. 2017.
11. Mandar DKP. Health Profile of Polewali Mandar Regency in 2022. Polewali Mandar. 2022.
12. Sari DD, Samingan S. The Relationship between Knowledge Level and Community Attitude towards Tuberculosis Disease Prevention Efforts. *J Untuk Masy Sehat*. 2017;1(1):117-123.
13. Madjid A, Muhammad S, Andi AA, Maria IL, Abdullah T, Russeng R. Effect of Knowledge and Attitude Factors on Tuberculosis Incidents in Mandar Ethnic in The District of Majene West Sulawesi. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(8).
14. Madjid A, Syafar M, Arsunan AA, Maria IL. Social determinants and tuberculosis incidents on empowerment case finding in Majene district. *Enfermería Clínica*. 2020;30:136-140.
15. Abdul M, Syafar M, Arsunan AA, Maria I, Abdullah MT, Russeng SS, et al. Effectiveness of Flipchart to Improve Knowledge and Attitude about Tuberculosis in Mandar Ethnic in Majene District West Sulawesi. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2019;10(10).
16. Dhanaraj B, Papanna MK, Adinarayanan S, Vedachalam C, Sundaram V, Shanmugam S, et al. Prevalence and risk factors for adult pulmonary tuberculosis in a metropolitan city of South India. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124260.
17. Mathew A, David T, Thomas K, Kuruvilla PJ, Balaji V, Jesudason M V, et al. Risk factors for tuberculosis among health care workers in South India: A nested case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(1):67-74.
18. Aditama TY. Cigarettes and Tuberculosis. *Kompas*. 2003.
19. Proverawati A, Rahmawati E. Clean and healthy living behavior (PHBS). *Yogyakarta Nuha Med*. 2012;2-105.
20. Jurcev-Savicevic A, Mulic R, Ban B, Kozul K, Bacun-Ivcek L, Valic J, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in Croatia: A matched case-control study. *BMC Public Health*. 2013;13:1-8.
21. Notoatmodjo S. Health education and behavior. Jakarta: Rineka Cipta; 2003.
22. Ruswanto B, Nurjazuli N, Raharjo M. Spatial Analysis of the Distribution of Pulmonary Tuberculosis Cases in View of Indoor and Outdoor Environmental Factors in Pekalongan Regency. *Spatial Analysis of the Distribution of Pulmonary Tuberculosis Cases in View of Indoor and Outdoor Environmental Factors in Pekalongan Regency*. *J Kesehat Lingkung Indones*. 2010;11(1):22-28.
23. Indonesian Ministry of Health. National guidelines for tuberculosis control. Jakarta, Indonesian Ministry of Health. 2002.
24. Sahadewa S, Luh N. The Relationship between Lighting Levels, Air Humidity, and Air Ventilation with Risk Factors for BTA Positive Pulmonary TB Events in Jaticalang Village, Krian District, Sidoarjo Regency. *J Ilm Kedokt Wijaya Kusuma*. 2019;8(2):118-130.
25. RI K. Regulation of the Minister of Health of the Republic of Indonesia number 67 of 2016 concerning tuberculosis control. Jakarta Ministry of Health RI. 2016.
26. Nur Nasry Noor, A Arsunan Arsin. Basic Epidemiology. Makassar: Unhas Press; 2022.

Vitamin D and Phagocytic Function in Patients with Sepsis: A Cross-Sectional Study

Vitamina D y función fagocítica en pacientes con sepsis: un estudio transversal

Jimmi Lihartanadi^{1a}, Deshinta Putri Mulya^{2b*}, Rizka Humardewayanti^{3b}

SUMMARY

Background: Sepsis is a leading cause of mortality in intensive care units. Several recent studies have shown that Vitamin-D deficiency is associated with the malfunctioning of macrophages and neutrophils. We determined whether Vitamin D levels affect phagocyte function in patients with sepsis. We evaluated serum vitamin-D levels and phagocyte function in patients with sepsis in Dr. Sardjito Hospital. **Method:** The sample was 38 adult patients treated with sepsis from

June to November 2018. Patients on long-term steroid therapy or other immunosuppressants, suffering from chronic granulomatous disease, and tuberculosis, were excluded. A blood sample was drawn for vitamin D levels and Nitro Blue Tetrazolium (NBT) tests. **Results:** Of the 38 sepsis patients who were involved in this study, 26 (68.4 %) had Vitamin-D deficiency, 5 (13.2 %) had Vitamin-D insufficiency, and 7 (18.4 %) were normal, with a median phagocyte function of 0.21 (0.11-0.59). Spearman correlation analysis showed no relationship between vitamin D levels and phagocyte function in sepsis patients ($r = 0.082$; $p > 0.05$). **Conclusion:** Although there was no direct correlation between vitamin D levels and phagocytic function in sepsis patients, it was found that septic patients with low vitamin D levels were ten times more likely to have a low phagocytic function.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.9>

ORCID ID:0000-0001-8019-290X¹
ORCID ID: 0000-0002-7607-9574²
ORCID ID : 0000-0002-9707-5839³

Keywords: Sepsis, vitamin D, phagocyte function, critical illness, immune function.

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Varios estudios recientes han demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada con el mal funcionamiento de los macrófagos y los neutrófilos. Determinamos si los niveles de vitamina D afectan la función de los fagocitos en pacientes con sepsis. Evaluamos los niveles séricos de vitamina D y la función fagocitaria en pacientes con sepsis en el Dr. Sardjito Hospital. **Método:** La muestra fueron 38 pacientes adultos tratados con sepsis de junio a noviembre de 2018. Se excluyeron los pacientes

^aDepartment of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, And Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta 55281, Indonesia.

^bDepartment of Internal Medicine, Dr. Soejono Hospital, East Lombok, West Nusa Tenggara, Indonesia.

*Correspondence author: Deshinta Putri Mulya

E-mail: deshintamulya@yahoo.com

Address: Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Public Health, And Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta 55281, Indonesia.

Phone: +6287864470002

Recibido: 29 de marzo 2023

Aceptado: 28 de abril 2023

con terapia prolongada con esteroides u otros inmunosupresores, con enfermedad granulomatosa crónica y tuberculosis. Se extrajo una muestra de sangre para los niveles de vitamina D y las pruebas Nitro Blue Tetrazolium (NBT). **Resultados:** De los 38 pacientes con sepsis que participaron en este estudio, 26 (68,4 %) tenían deficiencia de vitamina D, 5 (13,2 %) insuficiencia de vitamina D y 7 (18,4 %) eran normales, con una función fagocitaria media de 0,21 (0,11-0,59). El análisis de correlación de Spearman no mostró relación entre los niveles de vitamina D y la función de los fagocitos en pacientes con sepsis ($r = 0,082$; $p > 0,05$).

Conclusión: Aunque no hubo una correlación directa entre los niveles de Vitamina D y la función fagocítica en pacientes con sepsis, se encontró que los pacientes sépticos con niveles bajos de Vitamina D tenían diez veces más probabilidades de tener una función fagocítica baja.

Palabras clave: Sepsis, vitamina D, función fagocitaria, enfermedad crítica, función inmune.

INTRODUCTION

Sepsis remains the leading cause of mortality in critical care units. Sepsis cases that occur worldwide each year are estimated to reach 189 cases per 100 000 person-year, with the overall mortality rate due to sepsis being relatively high, about 26.7 %, and this rate is even higher in the elderly, immunocompromised, and critically ill (1). Sepsis develops from the overactivation of host body defense mechanisms in response to systemic infection and does not directly affect these microorganisms. As a result of this infection, there are acute changes in organs, even those located far from the source of infection.

Over the last decade, the perspective on how vitamin D affects human health has changed dramatically based on the finding that vitamin-D receptors and vitamin-D 1- α -hydroxylase activating enzymes are expressed in many cell types (2). This reveals that vitamin D has a considerably larger influence on human health than was previously understood. Particularly in human immunology, extra-renal production of the active metabolite calcitriol - 1,25(OH)₂D - by immune cells and peripheral tissues is thought to exhibit immunomodulatory qualities comparable to those of locally active cytokines (3,4). The reduced levels of 25-hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D) due to the pleiotropic effect cause decreased signals to stimulate the innate immune system (5).

Therefore, we aimed to determine the relationship between vitamin D levels and phagocytic function in patients with sepsis.

Vitamin D is found effective for the regulation of hormone secretion, immune functions, and cell proliferation along with differentiation. Its role as an immune modulator is based on the presence of receptors on many immune cells and the synthesis of its active metabolite from these cells. Vitamin D is an immune system modulator (6).

Vitamin D is an important immune modulator that is linked to infection susceptibility. It has been suggested that vitamin D deficiency plays a role in sepsis and septic shock because vitamin D-related pathways are associated with various immunological, endocrine, and endothelial functions (7).

MATERIALS AND METHODS

Patient

This study was an observational study with a cross-sectional design. All adult patients with sepsis at Dr. Sardjito Hospital who met the criteria from June to November 2018 were included. The inclusion criteria were adult patients (>18 years) diagnosed with sepsis based on the criteria for sepsis-3 and agreed to join the study. Patients on long-term steroid therapy or other immunosuppressants, suffering from chronic granulomatous disease and tuberculosis, and patients with incomplete data were excluded. There were 48 sepsis patients during the study period. However, ten were excluded due to incomplete data.

The Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Public Health, and Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr. Sardjito Hospital gave their approval to this study (KE/FK/0910/EC/2018).

Vitamin-D Levels and Phagocyte Function

All patients who meet the criteria will be examined for phagocyte function and serum Vitamin D (25(OH)D) levels. Serum vitamin D was assessed using ELISA, while phagocyte function was assessed calorimetrically with Nitroblue Tetrazolium (NBT) reduction test. The nitroblue tetrazolium test (NBT), based on the formation of a purple formazan precipitate following neutrophil-mediated reduction of the NBT

dye, is commonly used method to test for neutrophil respiratory burst and phagocytic function measuring intracellular O_2 production in various phagocytic cells. The sample is the patient's peripheral blood which is activated to produce superoxide which is detected by the NBT, which is converted from a yellow water-soluble compound to a dark-blue insoluble formazan that can be quantified. The dissolved NBT solution was transferred to a 96-well plate and absorbance was read on a microplate reader at 620 nm.

Serum vitamin D is considered normal if >30 ng/dL, deficiency <20 ng/dL, and insufficiency 20-30 ng/dL (8,9). Because there is no standard limit for phagocyte function, the value of phagocyte function was categorized based on ROC analysis with the determination of the optimal cut-off based on the Youden Index (sensitivity-(1-specificity)) obtained a cut-off of 0.215 (Figure 1).

Statistical Analysis

The data were presented in the form of numbers and percentages in tables and diagrams. The relationship between vitamin D levels and phagocyte function was determined using the Spearman rank correlation test. The cut-off point for phagocyte function is determined by looking at the intersection of the ROC curve. The Fisher Exact Test was used to assess the difference in vitamin D levels based on the cut-off value of phagocyte function.

RESULT

We identified 48 patients with sepsis during the six months study period. Ten patients were excluded due to incomplete data. Seven (18.4 %) patients had normal vitamin D levels. The remaining 5 (13.2 %) and 26 (68.4 %) had insufficiency and deficiency, respectively (Table 1). The median phagocyte function is 0.21 (0.11-0.59). Phagocyte function is presented in median form because the data are abnormally distributed. The value of phagocyte function was categorized based on ROC analysis by determining the optimal cut-off based on the Youden Index (sensitivity-(1-specificity)), and the cut-off value was 0.215 (Figure 1). Actual Spectroscopic Values Data Obtained in the Vit D and Phagocytosis Function Determinations (Table 4).

Table 1. Clinical Characteristics

Characteristics	Mean \pm SD or Median (min-max) or N(%)
Age	60 (20 – 85)
Gender	
Male	20 (52.6)
Female	18 (47.4)
BMI (kg/m ²)*	20.5 \pm 4.0
Hb (g/dL)*	9.9 \pm 2.8
Leukocyte count (10 ³ / μ L)*	14.7 (2.4 – 178.7)
Thrombocyte count (10 ³ / μ L)*	164 (6.5 – 833)
Neutrophils (%)	87.7 (2.5 – 99.7)
SOFA score	7.21 \pm 3.55
Vitamin D (25 (OH) D)	
Deficiency	26 (68.4)
Insufficiency	5 (13.2)
Normal	7 (18.4)
Phagocyte Function	0.21 (0.11 – 0.59)

*BMI: Body Mass Index; Hb: Hemoglobin.

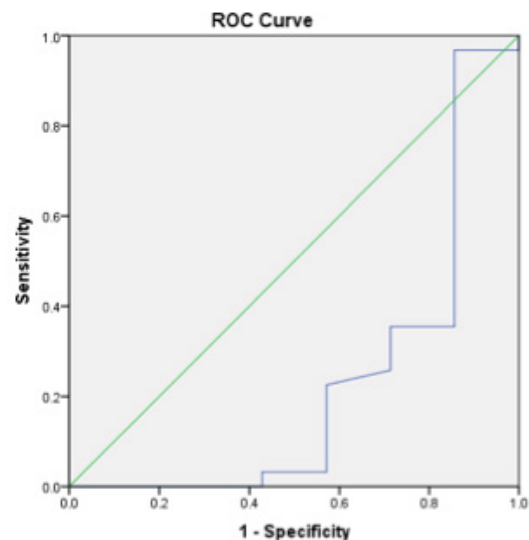


Figure 1. ROC Curve of Phagocyte Function Based on Vitamin D Levels.

The rank Spearman correlation test results showed no relationship between vitamin D levels and phagocyte function in patients with sepsis ($r=0.082$, $p=0.311$) (Table 2).

VITAMIN D AND PHAGOCYtic FUNCTION

Table 2. Relationship between Vitamin D and Phagocyte Function in Sepsis Patients

Variable	r *	p **
Vitamin D (25 (OH)D) and Phagocyte Function (NBT test)	0.082	0.311

* Correlation coefficient

** Spearman correlation test is significant if $p < 0.05$

Vitamin D levels were then grouped according to phagocytic function. Bivariate analysis was performed using the Fisher Exact test, and the results showed that sepsis patients with low vitamin-D levels would have a low phagocytic function (≤ 0.215), and this was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, sepsis patients with low vitamin D levels are ten times more likely to have a low phagocytic function than sepsis patients with normal vitamin D levels (RR:10.91) (Table 3).

Table 3. Comparison of vitamin-D levels based on phagocyte function

		Phagocyte function (NBT test)				p*	RR**	CI 95 %
		>0.215		≤ 0.215				
		N	%	N	%			
Vitamin D (25 (OH) D)	Normal	6	35.50	1	4.80	0.022	10.91	1.16-102.59
	Deficiency/insufficiency	11	64.70	20	95.20			

* Fisher Exact Test sig if $p < 0.05$

**Relative Risk

DISCUSSION

Our results showed that most of the septic patients (81.6 %) had low vitamin D levels (deficiency and insufficiency). This is consistent with previous studies, which also found that vitamin D levels in septic patients tend to be lower and can be used as a predictor of outcomes in septic patients (10-12).

Several studies have shown that age is one factor that affects vitamin D levels, where the older a person tends to have low vitamin D levels (13). This is also evident in the results of our study, where the median age in our study was 60 years.

This cross-sectional study shows the relationship between vitamin D levels and phagocyte function in sepsis patients. There is a trend toward lower vitamin D levels in septic patients and decreased immune status (chemotaxis, phagocytosis, and pro-inflammatory cytokines), leading to multiple organ failures, need for mechanical ventilation and catecholamines, increased

length of stay, and increased mortality, the differences were not statistically significant (14-16). However, our results showed no direct relationship between vitamin D levels and phagocyte function in patients with sepsis ($r = 0.082$; $p > 0.05$). This is because the level of vitamin D and the function of phagocytes can be influenced by many factors (17,18).

Normal vitamin D levels can improve spontaneous phagocyte and lymphoproliferative function compared to low vitamin D levels (19). Serum vitamin D has significant effects on maintaining the body's immunity, including inducing antimicrobial peptides (AMPs) and suppressing T-cell proliferation, as well as in the phagocyte system (20).

Although it does not have a direct relationship, our results show that lower vitamin D levels will lower phagocyte function (Figure 1). Subgroup analysis showed that the sepsis patients with low (deficiency/insufficiency) vitamin-D levels had a 10.91 times higher risk of having low phagocyte function than samples with normal vitamin-D levels

Table 4. The Original Spectroscopic Values Data Obtained in the Vit D and Phagocytosis Function Determinations

Organism Test	Vit D	NBT
<i>Achrombacter denitrificans</i>	13	0.195
<i>Acinetobacter baumani</i>	23.6	0.133
<i>Staphylococcus hominis ssp hominis</i>	22.2	0.146
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30.7	0.115
-	21.3	0.13
<i>Staphylococcus cohnii ssp urealyticum</i>	14.8	0.132
-	18	0.135
-	11.5	0.113
-	<8.1	0.223
-	11.2	0.154
<i>Klebsiella pneumonia</i>	13.8	0.217
-	34.5	0.242
<i>Burkholderia cepacia group</i>	8.6	0.168
-	<8.1	0.17
<i>Staphylococcus haemoliticus;</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11.9	0.3
-	<8.1	0.716
No germ growth	<8.1	0.227
-	17.9	0.267
-	17.9	0.279
-	35.1	0.22
<i>Staphylococcus hominis ssp hominis</i>	18.6	0.169
-	14.2	0.345
-	<8.1	0.214
-	<8.1	0.129
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<8.1	0.154
-	33.1	0.558
-	9.7	0.589
-	12.6	0.220
-	29.2	0.213
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<8.1	0.197
-	<8.1	0.223
-	<8.1	0.237
<i>Eschericia coli</i>	<8.1	0.197
-	21	0.211
-	17.2	0.218
-	13.1	0.219
-	53.6	0.216
-	<8.1	0.198
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	<8.1	0.194
-	18	0.237
-	34.5	0.596
-	<8.1	0.394
-	18.2	0.572
-	<8.1	0.243
-	23.2	0.318
-	<8.1	0.275
-	10.9	0.224
<i>Streptococcus pneumonia</i>	26.5	0.361

or vice versa. Vitamin D deficiency causes decreased secretion of the antimicrobial peptide cathelicidins, leading to impaired auto/xenophagy. This situation results in disordered phagocytosis, cytotoxicity, antigen processing, and antigen presentation, besides vitamin-D deficiency affects T- and B-lymphocyte activation, as well as cell quantity, maturation, and regulatory function (7,20,21).

Our results are in line with Chae et al. (22) who showed that there is scant and conflicting evidence connecting vitamin D deficiency to sepsis mortality. However, Vitamin D is an important immune modulator that is linked to infection susceptibility (23). It was found that septic patients with low vitamin D levels were ten times more likely to have a low phagocytic function. Patients with sepsis who are vitamin D deficient are more likely to develop secondary infections (24). The prevalence of vitamin D deficiency ranges from 30 % to 70 % in the majority of pediatric intensive care units (PICUs) worldwide (25).

Multicenter studies with larger sample sizes and improvement in research methods are needed to provide stronger evidence regarding the relationship between serum vitamin D levels and phagocyte function in septic patients.

Acknowledgments

We appreciate everyone who gave outstanding support during the study. Some of the results for the manuscript come from Jimmi Lihartanadi's thesis.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Source of Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethical approval

This study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of

Medicine, Public Health and Nursing, Universitas Gadjah Mada/Dr. Sardjito Hospital (KE/FK/0910/EC/2018).

Authors' contributions

JL, DPM, and RH conceived the study. JL drafted the manuscript, and DPM and RH critically revised the manuscript for important intellectual content. JL collected samples and analyzed data. DPM and RH facilitated all project-related tasks. All authors agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

- World Health Organization. Global Report on The Epidemiology And Burden of Sepsis: Current evidence, identifying gaps and future directions. 2020. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
- Skrobot A, Demkow U, Wachowska M. Immunomodulatory Role of Vitamin D: A Review. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, Cham; 2018.p.13-23.
- Muhammad R, Aslam A, Umber J, Khan M ur R, Azeem W, Aftab H, et al. Immunomodulatory Role of Vitamin D in Infectious and Non-Infectious Diseases. *Hosts and Viruses*. 2019;6(5).
- Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):103-109.
- Kempker J, Ziegler T, Tangpricha V, Guidot D, Martin G. Vitamin D as a Predictor for Sepsis in the Medical ICU. *Chest*. 2012;142(4):379A.
- Sanlier N, Coskun M. Vitamin D, the immune system, and its relationship with diseases. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2022;70(39):1-12.
- Delrue C, Speeckaert R, Delanghe J, Speeckaert MA. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis?. *Int J of Molecular Scie*. 2023;24:1-21.
- Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
- Anandabaskar N, Selvarajan S, Kamalanathan S. Vitamin D in Health and Disease – An Update. *J Young Pharm*. 2018;10(4):381-387.
- Zhou W, Mao S, Wu L, Yu J. Association Between Vitamin D Status and Sepsis. *Clin Lab*. 2018;64(04/2018):451-460.
- Shojaei M, Sabzghabaei A, Barhagh HV, Soltani S. The Correlation between Serum Level of Vitamin D and Outcome of Sepsis Patients; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2019;7(1):1.
- Olejarova M, Dobisova A, Suchankova M, Tibenska E, Szaboova K, Koutun J, et al. Vitamin D deficiency - a potential risk factor for sepsis development, correlation with inflammatory markers, SOFA score and higher early mortality risk in sepsis. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(4):284-290.
- Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jul;121(1-2):297-300.
- Cecchi A, Bonizzoli M, Douar S, Mangini M, Paladini S, Gazzini B, et al. Vitamin D deficiency in septic patients at ICU admission is not a mortality predictor. *Minerva Anestesiol*. 2011;77(12):1184-1189.
- Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1609-1611.
- Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Sepsis in the Critically Ill. *Crit Care Med*. 2014;42(1):97-107.
- Karavitis J, Kovacs EJ. Macrophage phagocytosis: effects of environmental pollutants, alcohol, cigarette smoke, and other external factors. *J Leukoc Biol*. 2011;90(6):1065.
- Hukom EH, Hutomo WMP, Prakoso RJ. Relationship Between Complementary Foods and Family Income on Stunting in Toddlers. *An Idea Health Journal*. 2023;3(01), 1-6.
- Chandra G, Selvaraj P, Jawahar MS, Banurekha V, Narayanan PR. Effect of Vitamin D3 on Phagocytic Potential of Macrophages with Live Mycobacterium Tuberculosis and Lymphoproliferative Response in Pulmonary Tuberculosis. *J Clinical Immunol*. 2004;24(3):249-257.
- Djukic M, Onken ML, Schütze S, Redlich S, Götz A, Hanisch UK, et al. Vitamin D Deficiency Reduces the Immune Response, Phagocytosis Rate, and Intracellular Killing Rate of Microglial Cells. *Bäumler AJ*, editor. *Infect Immun*. 2014;82(6):2585-2594.
- Kim EW, Teles RMB, Haile S, Liu PT, Modlin RL. Vitamin D status contributes to the antimicrobial activity of macrophages against Mycobacterium leprae. *Small PLC*, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(7):e0006608.
- Chae B, Kim Y, Kim SM, Hong SI, Shin YS, et al. Vitamin D deficiency on admission to the

- emergency department is a mortality predictor for patients with septic shock treated with early protocol-driven resuscitation bundle therapy. *Am J Med Sci.* 2023;365(4):361-367.
23. Delrue C, Speeckaert R, Delanghe JR, Speeckaert MM. Vitamin D Deficiency: An Underestimated Factor in Sepsis?. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2-21.
 24. Flynn L, Zimmerman L, McNorton K, Dolman M, Tyburski J, Baylor A, et al. Effect of Vitamin D deficiency in critically ill surgical patients. *Amer J Surgery.* 2012;203(3):379-382.
 25. Rippel C, South M, But WW, Shekerdemian LS. Vitamins D status in Critically ill Children. *Intensive Care Med.* 2012;38(12):2055-2062.

Postoperative peritonitis diagnosis features in abdominal sepsis

Características diagnósticas de la peritonitis postoperatoria en la sepsis abdominal

Ihor Shevchuk^{1a}, Mykola Droniak^{2b*}, Volodymyr Pylypchuk^{3c}, Roman Kuzenko^{4d}, Yurii Tsizhma^{5e}

SUMMARY

Introduction: Despite significant advances in modern medicine, postoperative peritonitis is the cause of death in 50-86 % of patients. Postoperative peritonitis remains one of the most common causes of relaparotomy, accounting for 35 %-56 % of all intraabdominal complications. The diagnosis of postoperative peritonitis is based on clinical and biochemical examinations, the informative value of which is insufficient. One of the most informative methods of diagnosis of postoperative peritonitis with abdominal sepsis is a study of indices of endogenous intoxication and immune response of the body, such as medium-mass molecules, IgA, IgM, IgG, and complement activity. **Objective:** The objective of the research is to study the changes in immune response in patients with postoperative peritonitis with abdominal sepsis. **Methods:** The clinic treated

456 patients with postoperative peritonitis who were treated at the Surgical Department of the communal non-profit organization Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Region from 2000 to 2021. General clinical and biochemical examinations were performed in the laboratory of the Biological and Medicinal Chemistry Department of the Ivano-Frankivsk National Medical University. Immunological assessments were performed in 66 patients with postoperative peritonitis of varying severity of abdominal sepsis. **Result:** The results obtained for medium-mass molecules, IgA, IgM, IgG, and complement activity showed a marked difference between the groups ($p < 0.001$), indicating their high sensitivity for the diagnosis of postoperative peritonitis with abdominal sepsis of varying severity.

Keywords: Postoperative peritonitis, abdominal sepsis, medical diagnosis, relaparotomy, postoperative morbidities.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.10>

ORCID: 0000-0001-6684-946X¹
ORCID: 0000-0001-7976-0384²
ORCID: 0000-0002-3754-4592³
ORCID: 0000-0003-1031-8787⁴
ORCID: 0000-0002-0048-2236⁵

^aDepartment of Surgery No. 2 and Cardiosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, 2 Galytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine
E-mail: ihor_shev94@proton.me

Recibido: 3 de marzo 2023
Aceptado: 18 mayo 2023

^bDepartment of Surgery No. 2 and Cardiosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, 2 Galytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine

*Corresponding author: E-mail: mykola.droniak17@ukr.net

^cDepartment of Surgery No. 2 and Cardiosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, 2 Galytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine

E-mail: pylypchuk.volod@meta.ua

^dDepartment of Surgery No. 2 and Cardiosurgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, 76018, 2 Galytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine

E-mail: rtoman.kuzenko@proton.me

^eDepartment of Theoretical and Applied Economics, Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, 76018, 57 Schevchenko Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine

E-mail: tsizhma.yurii.90@ukr.net

RESUMEN

Introducción: *A pesar de los importantes avances de la medicina moderna, la peritonitis postoperatoria es la causa de muerte en el 50 %-86 % de los pacientes. La peritonitis postoperatoria sigue siendo una de las causas más frecuentes de relaparotomía, representando el 35 %-56 % de todas las complicaciones intraabdominales. El diagnóstico de la peritonitis postoperatoria se basa en exámenes clínicos y bioquímicos, cuyo valor informativo es insuficiente. Uno de los métodos más informativos de diagnóstico de la peritonitis postoperatoria con sepsis abdominal es el estudio de los índices de intoxicación endógena y respuesta inmunitaria del organismo, como las moléculas de masa media, IgA, IgM, IgG y la actividad del complemento. **Objetivo:** El objetivo de la investigación es estudiar los cambios en la respuesta inmune en pacientes con peritonitis postoperatoria con sepsis abdominal. **Métodos:** La clínica trató a 456 pacientes con peritonitis postoperatoria que fueron tratados en el departamento quirúrgico de la organización comunal sin fines de lucro Hospital Clínico Regional de la región de Ivano-Frankivsk desde 2000 hasta 2021. Los exámenes clínicos y bioquímicos generales se realizaron en el laboratorio del Departamento de Química Biológica y Medicinal de la Universidad Médica Nacional de Ivano-Frankivsk. Se realizaron evaluaciones inmunológicas en 66 pacientes con peritonitis postoperatoria de diversa gravedad de sepsis abdominal. **Resultados:** Los resultados obtenidos para moléculas de masa media, IgA, IgM, IgG y actividad del complemento mostraron una marcada diferencia entre los grupos ($p < 0,001$), indicando su alta sensibilidad para el diagnóstico de peritonitis postoperatoria con sepsis abdominal de gravedad variable.*

Palabras clave: *Peritonitis postoperatoria, sepsis abdominal, diagnóstico médico, relaparotomía, morbilidades postoperatorias.*

INTRODUCTION

Sepsis is a dysregulated immune response characterized by systemic inflammatory response syndrome (mild sepsis) mostly resulting from an infectious disease. In severe cases, it can lead to septic shock and systemic organ dysfunction. Sepsis is a significant cause of mortality in surgical intensive care units. Intra-abdominal sepsis includes localized and generalized peritonitis and is a systemic inflammatory response to infection. The effects, therefore,

reflect an increased severity of the systemic response to the infection, but not the severity of the infection. Infection increases due to synergies between aerobes such as *Escherichia coli*, which reduce acidity and promote the growth of organisms such as *Bacteroides fragilis* and the presence of environmental companions such as faecal matter and gum (1,8). There is a balance between an excessive and inadequate response to infection. The immune response to sepsis can be seen as a pattern recognition receptor-mediated dysregulation of the immune system following pathogen invasion in which a careful balance between inflammatory and anti-inflammatory responses is vital. Production of several mediators is necessary to control infection, but excessive or prolonged activation of such cellular/humoral mediator pathways is thought to contribute to the development of organ failure in patients with major sepsis (4,9-13). Mortality increases with the degree of the systemic inflammatory response, which is a massive systemic reaction and consists of the establishment of cytokine cascade (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) and stable activation of the mononuclear phagocyte system. The role of inflammatory mediators including cytokine and chemokine profiles, and their association with disease outcomes have been extensively studied in sepsis. Cytokines TNF- α and IL-1 are the most extensively studied pro-inflammatory mediators in sepsis. These cytokines are capable of activating target immune cells to produce additional inflammatory mediators and therefore, a heightened immune response. This leads to the production of secondary inflammatory mediators that cause cellular damage.

These mediators include arachidonic acid metabolites (prostaglandins, leukotrienes), nitric oxide, oxygen free radicals, and platelet-activating factor, which causes increased deposition of platelets, joint enlargement, an increase of capillary permeability and activation of laryngeal pathways which cause end-organ dysfunction through the formation of microthrombi (3,11). Systemic inflammatory response syndrome is mediated by cells of innate immunity, including neutrophils, monocytes, and macrophages. The production of pro-inflammatory cytokines and chemokines, including Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), IL-6, and IL-8, occasionally trigger adverse innate immune reactions to inhibit

infections and, as a result, tissue deterioration. However, in sepsis, excessive and prolonged production of these cytokines can lead to increased inflammatory reactions, which are more harmful than the initial infection. This is what happens in severe sepsis when excessive production of proinflammatory cytokines results in tissue damage and lethal organ failure (9,10,14). An elevated level of anti-inflammatory cytokines is indirectly correlated with the severity of survival and mortality in sepsis.

In fact, these cytokines contribute to the development of acute phase reactions with fever, leukocytosis, changes in metabolism, and activation of complement cascades and flaring. A sustained elevation of these cytokines results in a variety of pathological reactions leading to the induction of hypotension and shock. Understanding the peritoneal pathophysiology in surgical sepsis and identification of the sources of pathogenic organisms is of crucial importance for the prevention of intrabdominal infection. Individual variations in the pattern of mediator removal and end-organ reactions may play a significant role in determining the initial physiological response to sepsis, and, in turn, may be a key determinant of the outcome. The ability to detect the presence of peritonitis is likely to have the greatest impact on the residual surgical decision. Prevention of the progression of sepsis lies in early targeted therapy and control of the source of infection (6,15).

The research aims to study the changes in immune response in patients with postoperative peritonitis with abdominal sepsis.

MATERIALS AND METHODS

456 patients with postoperative peritonitis were treated at the Surgical Department of the communal non-profit organization Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Region from 2000 to 2021. General clinical and biochemical examinations were performed in the laboratory of the Biological and Medicinal Chemistry Department of the Ivano-Frankivsk National Medical University. Immunological evaluations were performed on 66 patients, divided into 4 sub-groups, with postoperative peritonitis of varying

severity of abdominal sepsis. Stored plasma samples obtained from participants were thawed on ice, and concentrations of the cytokines (IgA, IgM, and IgG) were determined using a Human Immunoglobulins commercial ELISA Antibody Kit and according to the kit manufacturer's protocol. Data analysis was performed using the statistical package software. The means and standard deviations were calculated for each group, and the Student t-test was used to detect a difference among means. A $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS AND DISCUSSION

The occurrence of endogenous intoxication syndrome in postoperative peritonitis patients with varying degrees of severity of abdominal sepsis was confirmed by elevated blood levels of medium mass molecules and decreased complement system activity. In patients with postoperative peritonitis complicated by moderate levels of abdominal sepsis, the blood levels of medium-mass molecules increased. The index reached its maximum value on the third day of the disease and amounted to 0.269 ± 0.019 units. On the 11th day of the disease, the index decreased but still was 1.25 times higher than the control (Table 1). Changes in humoral immunity were accompanied by a temporary decrease in blood levels of class G immunoglobulins due to a steadily decreased complement activity.

IgA levels in patients with postoperative peritonitis complicated by moderate-severity abdominal sepsis remained within the normal range during the entire period of observation. At the beginning of the disease, IgM was within the normal values, but on the 11th day, it increased to 2.33 ± 0.09 g/L, which was accompanied by a decrease in endogenous intoxication (Table 1). On the first day of illness, postoperative peritonitis patients with mild-to-moderate abdominal sepsis experienced a rapid decline in IgG levels 1.6-fold below control. Later, there was an increase in IgG. On the 11th day, the index was equal to the control and 10.41 ± 0.56 g/L (Table 1). The activity of the complement system was decreased during the entire period of observation. The lowest level was reached on the 1st day of the disease and was 0.80 ± 0.03 g/L. A gradual increase

was observed in the subsequent period (Table 1). In patients with postoperative peritonitis with severe abdominal sepsis, who were hospitalized in critical condition, there were blood levels of medium mass molecules. This index reached its maximum value during the first day of the

disease and amounted to 0.307 ± 0.015 g/L. On the 11th day of the disease, the index decreased but still was 1.5 times higher than the control (Table 2). Changes in humoral immunity were accompanied by a steadily decreased level of all classes of immunoglobulins in the blood based on a decrease in complement activity for an hour.

Table 1. The content in the blood of molecules of medium mass, immunoglobulins, and complement activity in patients (group 1) with postoperative peritonitis complicated by moderate to severe abdominal sepsis ($x \pm Sx$)

Indicators that have been studied	Control n = 35	Time frame of observation		
		1 st day n = 26	3 rd day n = 26	11 th day n = 26
Molecules of medium mass, conventional units	0.198 ± 0.012	0.267 ± 0.013 p<0.001	0.269 ± 0.019 p<0.01	0.248 ± 0.014 p<0.01
IgA, g/L	1.49 ± 0.06	1.39 ± 0.06 p>0.2	1.51 ± 0.07 p>0.8	1.44 ± 0.08 p>0.6
IgM, g/L	1.21 ± 0.04	1.21 ± 0.05 p>0.9	1.33 ± 0.06 p>0.08	2.33 ± 0.09 p<0.001
IgG, g/L	11.15 ± 0.73	7.20 ± 0.31 p<0.001	9.17 ± 0.43 p<0.05	10.41 ± 0.56 p>0.4
Complement activity, conventional units	1.09 ± 0.05	0.80 ± 0.03 p<0.001	0.91 ± 0.04 p<0.02	0.93 ± 0.05 p<0.05

p is the degree of variance of the indicators with respect to control; n is the number of observations.

The IgA level in patients with postoperative peritonitis with severe abdominal sepsis remained within the normal range by 1st day of the disease. Thereafter, there was a decrease in the index to 1.06 ± 0.04 g/L by the 11th day (Table 2). There was a gradual decline in IgM throughout the entire period of observation. The lowest level was reached on the 11th day of the disease, reaching 0.71 ± 0.04 g/L (Table 2). The IgG level on the first day of the disease was 1.1 times lower than that of the control. Afterward, there was a gradual decrease in IgG. On the 11th day, the index was 8.48 ± 0.37 g/L (Table 2). In patients with postoperative peritonitis with severe abdominal sepsis, complement system activity at the onset of the disease was similar to that of the control group. On the 11th day, there was an increase

in its dynamism to 1.23 ± 0.05 units (Table 2). The development of intoxication syndrome is confirmed by a high and settled level of medium molecules in the blood and inhibition of the humoral line of the immune response.

The blood count of medium-mass molecules in patients with postoperative peritonitis with an extremely severe course of abdominal sepsis exceeded the control by 34.8 % on the 1st day, by 79.3 % on the 3rd day, and by 54 % on the 11th day (Table 3). Plasma concentrations of immunoglobulins A and M on the first day of the monitoring did not differ from the control, on the third day there was an increase, and their normalization was on the 11th day of treatment. Changes in humoral immunity were accompanied by a steadily decreased level of immunoglobulin

POSTOPERATIVE PERITONITIS DIAGNOSIS FEATURES

G due to a gradual decrease in complement activity. IgA levels in patients with postoperative peritonitis with extremely severe abdominal sepsis remained within normal limits on the 1st day of the disease. On the third day, this index exceeded the control level by 25.5 % and

normalized on the 11th day with postoperative peritonitis with an extremely severe course of abdominal sepsis. IgM on the first day of the disease exceeded the control level by 13.2 % and continued to increase until the third day. On the 11th day, it normalized (Table 3).

Table 2. Changes in the content in the blood of molecules of medium mass, immunoglobulins, and complement activity in patients (group 2) with postoperative peritonitis with severe abdominal sepsis (x ± Sx)

Indicators that have been studied	Control n=35	Time frame of observation		
		1 st day n = 26	3 rd day n = 26	11 th day n = 26
Molecules of medium mass, conventional units	0.198 ± 0.012	0.307 ± 0.015 p<0.001	0.302 ± 0.014 p<0.001	0.294 ± 0.011 p<0.001
IgA, g/L	1.49 ± 0.06	1.51 ± 0.07 p>0.8	1.28 ± 0.05 p<0.05	1.06 ± 0.04 p<0.001
IgM, g/L	1.21 ± 0.04	0.85 ± 0.07 p<0.001	0.80 ± 0.05 p<0.001	0.71 ± 0.04 p<0.001
IgG, g/L	11.15 ± 0.73	10.19 ± 0.49 p>0.4	9.65 ± 0.63 p>0.2	8.48 ± 0.37 p<0.05
Complement activity, conventional units	1.09 ± 0.05	1.08 ± 0.06 p>0.9	1.10 ± 0.04 p>0.9	1.23 ± 0.05 p>0.09

p – degree of variance of indicators in relation to control; n is the number of observations.

On the first day of the disease, IgG was 1.5 times lower than control, but by the 3rd day, it had increased to 9.33 ± 0.42 g/L with a fall to the previous level by the 11th day. In patients with postoperative peritonitis with extremely severe abdominal sepsis, complement system activity at the start of the disease was similar to control. On the 11th day, there was a drop to 1.00 ± 0.05 conventional units (Table 3).

In postoperative peritonitis patients with terminal abdominal sepsis, the plasma level of medium mass molecules on the 1st day exceeded the control level by 73.7 %, with a 30.8 % increase on the 3rd day, and a 56.6 % increase on the 11th day. The amount of immunoglobulin A in the blood plasma on the 1st day of the monitoring

was 56.4 % higher than in the control group, it decreased on the 3rd day but remained 19.5 % higher than the control. On the 11th day, there was a sharp decrease up to (0.98 ± 0.05) g/L. The blood plasma level of immunoglobulin M was 57.0 % higher than in the control group on the first day of the examination, and decreased further on the 3rd day, but remained 28.1 % higher than in the control group. On the 11th day, there was a sharp decrease up to 0.93 ± 0.05 g/L. The immunoglobulin of class G on the 1st day of the disease exceeded the control by 10 %, but on the 3rd day, it decreased by 10 % less than in the control group. The index continued to decrease rapidly, and on the 11th day of the disease reached 4.97 ± 0.32 g/L. In patients with postoperative

Table 3. The content in the blood of molecules of medium mass, immunoglobulins, and complement activity in patients (group 3) with postoperative peritonitis with extremely severe abdominal sepsis ($\bar{x} \pm Sx$)

Indicators that have been studied	Control n = 35	Time frame of observation		
		1-a addition n = 26	3 rd addendum n = 26	11-a addition n = 26
Molecules of medium mass, conventional units	0.198 ± 0.012	0.267 ± 0.020 p<0.01	0.355 ± 0.021 p<0.001	0.305 ± 0.011 p<0.001
IgA, g/L	1.49 ± 0.06	1.37 ± 0.06 p>0.2	1.87 ± 0.09 p<0.01	1.29 ± 0.05 p>0.05
IgM, g/L	1.21 ± 0.04	1.30 ± 0.05 p>0.2	1.37 ± 0.06 <0.05	1.19 ± 0.05 p>0.7
IgG, g/L	11.15 ± 0.73	7.71 ± 0.30 p<0.01	9.33 ± 0.42 p>0.1	6.98 ± 0.28 p<0.001
Complement activity, conventional units	1.09 ± 0.05	1.11 ± 0.04 p>0.8	1.09 ± 0.03 p>0.9	1.00 ± 0.05 p>0.2

p – degree of variance of indicators in relation to control; n is the number of observations.

peritonitis with a temporary state of abdominal sepsis, the complement system activity at the beginning of the disease was reduced by 16 %

from the control level. A gradual increase was subsequently observed. On the 11th day, this indicator reached normal values (Table 4).

Table 4. Dynamics of changes in the blood content of molecules of medium mass, immunoglobulins, and complement activity in patients with postoperative peritonitis (group 4-a) with terminal abdominal sepsis ($\bar{x} \pm Sx$)

Indicators that have been studied	Control n = 35	Time frame of observation		
		1 st day n = 26	3 rd day n = 26	11 th day n = 26
Molecules of medium mass, conventional units	0.198 ± 0.012	0.344 ± 0.018 p<0.001	0.259 ± 0.012 p<0.02	0.310 ± 0.011 p<0.001
IgA, g/L	1.49 ± 0.06	2.33 ± 0.10 p<0.001	1.78 ± 0.07 <0.02	0.93 ± 0.05 p<0.001
IgM, g/L	1.21 ± 0.04	1.90 ± 0.04 p<0.001	1.55 ± 0.03 p<0.001	0.98 ± 0.03 p<0.01
IgG, g/L	11.15 ± 0.73	12.30 ± 0.69 p>0.4	10.03 ± 0.45 p>0.4	4.97 ± 0.32 p<0.001
Complement activity, conventional units	1.09 ± 0.05	0.92 ± 0.04 p>0.07	0.93 ± 0.05 p>0.09	1.00 ± 0.05 p>0.3

p – degree of variance of indicators in relation to control; n is the number of observations.

Hence, the content in the blood of molecules of medium mass increases dramatically in the terminal state of abdominal sepsis, and the initial activation of the humoral immune response is followed by a marked decrease in immunoglobulin A and M due to a catastrophic decrease in immunoglobulin G concentrations. The decreased concentrations of the main classes of immunoglobulins in the blood vessels are considered by clinicians as an indication for immunoreaction for improvement of treatment results in patients with postoperative peritonitis with abdominal sepsis.

Postoperative peritonitis is a serious and potentially fatal complication that occurs after surgical interventions on the organs of the abdominal cavity. The high lethality of the disease makes postoperative peritonitis one of the most dangerous complications in abdominal surgery (16). One of the unclear and understudied features of abdominal sepsis is that it can occur (recur) in the remote period after the first surgical intervention (17). In the conditions of the development of multiorgan failure syndrome, which occurs against the background of enteric failure and endogenous intoxication, infectious-toxic shock occurs, and severe abdominal sepsis develops. Generalization of the infection occurs when the activity of the causative agent prevails over the bacteriostatic capabilities of the human body. The current definition recognizes the severity implicit by the term sepsis, namely that sepsis is initiated by an invading pathogen and results in a process in which the body's response is inappropriate. This pathophysiological response can culminate in multi-organ failure, usually due to a combination of cardiovascular, cellular, coagulation, and endothelial dysfunction, aptly described as the four horsemen of the septic apocalypse.

Abdominal sepsis develops in the event of a breakdown in one of the links of immunity: a decrease in the phagocytic activity of neutrophils, a dysregulation of antibody synthesis, or the proliferation of lymphocytes (18). Evidence indicates that disruptions in the normal homeostatic mechanisms of the immune and neuroendocrine systems during sepsis, alter cellular energy processes, disrupting endothelial and epithelial functions, which can ultimately

cause dysfunction at the organ level (19). The more protracted immunosuppressive phase is a complex, multifactorial process stemming from immune cell depletion, due to uncontrolled apoptotic events as the primary mechanism of sepsis-induced immune suppression. Understandably if the key role players in the innate and natural inflammatory response are involved, the likelihood of the patient succumbing to secondary infections is greatly increased.

Early diagnosis and surgical intervention play a key role in the treatment of patients. Previous studies have identified several clinical signs that may aid in the diagnosis of postoperative peritonitis in patients with abdominal sepsis.

The diagnostic program includes an immediate performance of a complex diagnostic laboratory (clinical blood, urine, liver tests, coagulogram, creatinine, urea) and instrumental and hardware studies (abdominal ultrasound examination, computertomography, laparoscopy), bacteriological method study of fluid from the abdominal cavity (20). The inflammatory response in patients with sepsis depends on the causative pathogen and the host (genetic characteristics and coexisting illnesses), with differential responses at local, regional, and systemic levels. The host inflammatory response probably changes over time in parallel with the clinical course. Sepsis, in the early stages of the inflammatory process, should be considered a local/peritoneal disease. In advanced stages, severe sepsis and septic shock should be considered as systemic disease, and patients who are extremely unstable and exhibit high rates of mortality should be managed more aggressively. Since abdominal infection leads to the activation of an inflammatory response, this suggests that some of these mediators may be used as markers of the severity of new-onset sepsis, but primarily to identify or rule out new sepsis (17). Predictors of postoperative peritonitis with abdominal sepsis include abdominal distension, fever, and leucocytosis. Also, the key diagnostic signs of the disease include fever, abdominal pain, and tachycardia. In addition, the presence of free air or fluid in the abdominal cavity during imaging studies such as computed tomography or ultrasound may also indicate postoperative peritonitis (21).

In addition to these clinical signs, laboratory tests can also help in the diagnosis of postoperative peritonitis. The enzymes alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase can act as early (preclinical) markers of the development of abdominal sepsis. We should also mention the traditional markers - procalcitonin and total cholesterol, which is explained by their participation in the metabolism of stress hormones and other biologically active metabolites. C-reactive protein and serum amyloid A are also valuable markers (17,22). Also, elevated lactate, a biomarker of tissue hypoxia, was a reliable predictor of sepsis in patients with postoperative peritonitis. A study also found that serum lactate levels were significantly associated with the development of organ dysfunction and mortality in these patients (21-23). An important aspect of the development of abdominal sepsis and mortality remains the formation of multiple organ deficiency syndrome (MODS). To diagnose MODS, it is enough to obtain one of the clinical and laboratory signs of organ dysfunction: acute respiratory distress syndrome, cardiovascular system dysfunction, liver dysfunction, kidney dysfunction, haemostasis system dysfunction, and central nervous system dysfunction (17,5,24).

Despite advances in diagnostic tools and treatment methods, postoperative peritonitis remains a difficult disease to treat. Delayed or missed diagnosis can lead to the progression of sepsis, multiple organ failure, and even death. Therefore, clinicians need to maintain a high index of suspicion for postoperative peritonitis in patients undergoing abdominal surgery, especially in those with risk factors for the disease (22,25,26). In general, postoperative peritonitis and abdominal sepsis are serious diseases that require prompt diagnosis and treatment. Advances in diagnostic tools such as biomarkers and imaging techniques have improved the ability to accurately identify these conditions, which in turn can lead to improved patient outcomes. In general, the diagnosis of postoperative peritonitis in patients with abdominal sepsis requires a multifactorial approach that includes clinical, imaging, and laboratory findings. Early recognition of key diagnostic features can facilitate prompt intervention and improve patient outcomes. However, further research is needed to develop

more accurate and reliable means of diagnosing postoperative peritonitis in patients with abdominal sepsis (21,25).

CONCLUSIONS

To conclude, sepsis is a condition characterized by uncontrolled immune and inflammatory responses and has several challenges in its diagnosis and management. Postoperative peritonitis can occur without abdominal sepsis, with abdominal sepsis, and with septic shock. Even after surgical removal of the infection in the abdominal cavity and intensive antibiotic therapy, 50 % of patients with abdominal sepsis develop infectious-toxic shock or marked organ dysfunction, with fatal consequences among 50 %-90 %. The diagnosis of postoperative peritonitis is based on clinical and biochemical examinations, the informative value of which is insufficient. One of the most informative methods of diagnosis of postoperative peritonitis with abdominal sepsis is the study of indices of endogenous intoxication and immune response of the body, such as medium-mass molecules, IgA, IgM, IgG, and complement activity. The results obtained for such indices as medium molecules, IgA, IgM, IgG, and complement activity showed a marked difference between the groups under investigation ($p < 0.001$), indicating their high sensitivity for the diagnosis of postoperative peritonitis with abdominal sepsis of varying severity. However, patients with postoperative peritonitis with extremely severe abdominal sepsis demonstrate a high level of intoxication, resulting in a hormonal immune response due to decreased plasma concentrations of class G immunoglobulins.

REFERENCES

1. Albertsmeier M, Prix NJ, Winter H, Bazhin A, Werner J, Angele MK. Monocyte-Dependent Suppression of T-Cell Function in Postoperative Patients and Abdominal Sepsis. *Shock*. 2017;48(6):651-656.
2. Angeletti S, Dicuonzo G, Fioravanti M, De Cesaris M, Fogolari M, Lo Presti A, et al. Procalcitonin, MR-proadrenomedullin, and cytokines measurement in

- sepsis diagnosis: Advantages from test combination. *Biomed Res Int.* 2015;2015:951532.
3. Assfalg V, Wolf P, Reim D, Hüser N, Hellbrügge G, Matevossian E. Procalcitonin ratio and on-demand relaparotomy for septic peritonitis: Validation of the focus index (FI). *Surgery Today.* 2016;46(5):603-612.
 4. Bleszynski MS, Chan T, Buczkowski AK. Comparison of inflammatory cytokines in peritoneal fluid at source control surgery for abdominal sepsis. *Am J Surg.* 2017;213 (5):849-855.
 5. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18:1-76.
 6. Milic L, Grigorov I, Krstie S, Ćeranić MS, Jovanović B, Stevanović J. Serum level of HMGB 1 protein and inflammatory markers in patients with secondary peritonitis: time course and the association with clinical status. *J Med Biochem.* 2017;36:44-53.
 7. Muresan MG, Balmo IA, Badea I, Santini A. Abdominal Sepsis: An Update. *J Crit Care Med.* 2018;4(4):120-125.
 8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
 9. Riché F, Gayat E, Collet C, Matéo J, Laisné MJ, Launay JM. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care.* 2013;17:201.
 10. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, Kluger Y, Coccolini F, Ansaloni L. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World J Emerg Surg.* 2019;14:34.
 11. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S, Ansaloni L, Malangoni M, Moore EE, et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper. *World J Emerg Surg.* 2014;9(1):22.
 12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-810.
 13. Weledji EP, Ngowe MN. The challenge of intra-abdominal sepsis. *Int J Surg.* 2013;11:290-295.
 14. Bakhsh R, Chughtai MID. Influence of garlic on serum cholesterol, serum triglycerides, serum total lipids and serum glucose in human subjects. *Food/ Nahrung.* 1984;28(2):159-163.
 15. Kulabukhov VV. Use of an endotoxin adsorber in the treatment of severe abdominal sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(7):1024-1025.
 16. Plaksin Ye, Antonyuk S, Nazarova N, Chukov A, Akhramyeyev V, Holovnya P, et al. Postoperative peritonitis. Our treatment experience. *Med Railw Transp Ukr.* 2002;1:50-52.
 17. Sydoruk R, Fomin P, Khomko O, Yakubyak T, Dushchak D, Khomko B. Abdominal sepsis: current state of the problem. *Clin Exp Pathol.* 2011;37(3):176-183.
 18. Bilyayeva O, Karol I. Modern approaches to differential diagnosis of peritonitis stages. *Ukr Med J.* 2022;150(4):1-4.
 19. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014;40(4):463-475
 20. Hvorostov E, Zakharchenko Yu, Tomina M, Morozov S. Comprehensive diagnosis of acute purulent peritonitis in patients with an atypical clinical picture. *Sci Bull Uzhhorod Univ.* 2011;41 (2):256-267.
 21. Lock J, Eckmann C, Germer C. Characteristics of postoperative peritonitis. *Chirurg.* 2016;87(1):20-25.
 22. Arbutina D, Milic L, Cuk V, Juloski J, Radulovic R, Starcevic A, et al. Significance of Biomarkers in Early Diagnosis of Abdominal Sepsis. *Chirurgia (Bucur).* 2022;117(1):30-36.
 23. Shaprynskyi V, Nazarchuk O, Faustova M, Mitiuk B, Dmytriiev D, Dobrovanov O, et al. Some aspects of infectious complications in patients with surgical diseases multicenter trials. *Lek Obz.* 2020;69(7-8): 257-60.
 24. Biyashev KB, Kirkimbaeva ZS, Biyashev BK, Makbuz AZ, Bulegenova MD. Determination of the level of resistance of probiotic strain *Escherichia coli* 64g to hydrochloric acid, bile, and antimicrobial agents. *Ecol Environ Conserv.* 2019;25(4):1930-1933.
 25. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES sepsis severity score for patients with complicated intra-abdominal infections: A prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015;10:61.
 26. Nazarchuk O, Dmytriiev D, Babina Y, Faustova M, Burkot V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomed.* 2022;93(1): e2022003.

Estado emocional de los estudiantes universitarios al retorno a las clases presenciales

Emotional state of university students upon return to face-to-face classes

Edwin Gustavo Estrada-Araoz^{1a*}, Néstor Antonio Gallegos Ramos^{2a},
Jimmy Nelson Paricahua Peralta^{3a}

RESUMEN

Introducción: La salud mental es comprendida como un estado de bienestar en el que cada persona se da cuenta de su propio potencial, puede afrontar las tensiones normales de la vida y desenvolverse de manera productiva. No obstante, el ingreso y transición de los estudiantes por la educación universitaria podría afectar su salud mental, ya que este periodo formativo es considerado crítico debido a los múltiples estresores que existen en el contexto mencionado. **Objetivo:** Analizar el estado emocional de los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana al retorno a las clases presenciales. **Métodos:** El enfoque fue cuantitativo, el diseño no experimental y el tipo descriptivo-transversal. Se evaluó el estado emocional de 120 estudiantes mediante el uso de la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés, instrumento

con adecuados niveles de validez basada en el contenido y confiabilidad. **Resultados:** El 55 % de estudiantes presentaron bajos niveles de depresión, el 60 % también mostraron bajos niveles de ansiedad, sin embargo, el 43,3 % tuvieron niveles moderados de estrés. Asimismo, se identificó que los síntomas de depresión, ansiedad y estrés que se reportaron con más frecuencia fueron sentirse desanimados y tristes, estar muy preocupados y tener dificultad para relajarse. Por otro lado, se determinó que el género se asoció de manera significativa con las variables de estudio. **Conclusión:** Se encontraron síntomas de depresión, ansiedad y estrés en los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana al retorno a las clases presenciales.

Palabras clave: Estado emocional, depresión, ansiedad, estrés, estudiantes universitarios, clases presenciales.

SUMMARY

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.11>

ORCID ID: 0000-0003-4159-934X¹
ORCID ID: 0000-0003-1436-9207²
ORCID ID: 0000-0001-9399-5956³

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios

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

Recibido: 2 de febrero 2023
Aceptado: 22 mayo 2023

Introduction: Mental health is understood as a state of well-being in which each person realizes their potential, can face the normal stresses of life, and function productively. However, the admission and transition of students through university education could affect their mental health, since this formative period is considered critical due to the multiple stressors that exist in the aforementioned context. **Objective:** To analyze the emotional state of the students of the professional career of Education at a public university in the Peruvian Amazon upon return to face-to-face classes. **Methods:** The approach was quantitative,

with the non-experimental design and the descriptive-transversal type. The emotional state of 120 students was evaluated using the Depression, Anxiety, and Stress Scale, an instrument with adequate levels of validity based on the content and reliability. Results: 55 % of students presented low levels of depression, and 60 % also showed low levels of anxiety, however, 43.3 % had moderate levels of stress. Likewise, it was identified that the most frequently reported symptoms of depression, anxiety, and stress were feeling discouraged and sad, being very worried, and having difficulty relaxing. On the other hand, it was determined that gender was significantly associated with the study variables. Conclusion: Symptoms of depression, anxiety, and stress were found in the students of the professional career of Education at a public university in the Peruvian Amazon upon return to face-to-face classes.

Keywords: *Emotional state, depression, anxiety, stress, university students, face-to-face classes.*

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2020, la pandemia por COVID-19 provocó grandes cambios en el estilo de vida de las personas y modificó la modalidad de enseñanza-aprendizaje, la cual pasó de la educación presencial a la virtualidad (1). No obstante, a partir del primer trimestre del año 2022, la cantidad de contagios y muertes asociadas a la COVID-19 disminuyeron significativamente a nivel mundial debido, principalmente, a las campañas de vacunación (2). En Perú, muchas actividades que previamente se realizaban de manera virtual durante dos años volvieron a desarrollarse de manera presencial cumpliendo con los respectivos protocolos de bioseguridad. En esa línea, partir de abril de 2022, los estudiantes retornaron gradualmente a las clases presenciales previo cumplimiento de protocolos de bioseguridad (3).

El retorno a las aulas universitarias y el proceso adaptativo implícito luego de dos años de virtualidad y aislamiento obligatorio podría estar afectando el estado emocional de los estudiantes (4), puesto que, tradicionalmente, se sostiene que el proceso de formación profesional está asociado a una serie de estresores, entre los cuales destacan las múltiples exigencias que generan las tareas, el corto tiempo para desarrollarlas (sobrecarga académica), las

evaluaciones y la cantidad de horas al día orientadas a las clases (5). Ello estaría provocando el desgaste de sus recursos emocionales y originando algunas afecciones que trastocarían su salud mental: la depresión, ansiedad y estrés (DAE).

El término depresión describe una amplia gama de bajas emocionales, desde la tristeza hasta un estado suicida patológico (6). Fue conceptualizada como un trastorno afectivo que se evidencia mediante manifestaciones de frustración, tristeza y modificaciones en el estado de ánimo de las personas (7). En el caso de no ser tratado oportunamente puede tener un impacto negativo en la relación con los compañeros o la familia y afectar el rendimiento académico de los estudiantes (8). Asimismo, también existe el peligro que los jóvenes adquieran hábitos, como el consumo de alcohol o de sustancias psicoactivas, para superarla. Por otro lado, se ha descubierto que el trastorno depresivo mayor es una de las principales causas del comportamiento suicida en los jóvenes (9,10).

Respecto a la ansiedad, constituye una respuesta emocional que tiene una función activadora y facilitadora y a su vez cumple un papel adaptativo frente a situaciones que son percibidas como amenazantes (11). Además, se afirma que los estudiantes ansiosos sufren dificultades de aprendizaje y una incapacidad para resolver problemas (12). Los síntomas psicológicos y físicos incluyen escalofríos en manos y labios, sequedad en la boca, micción frecuente y trastornos del sueño (13). Es necesario precisar que la ansiedad ocasional es común, pero cuando se tratan de miedos y preocupaciones intensas, persistentes y excesivas, puede exacerbarse y provocar un trastorno de ansiedad (14).

En cuanto al estrés, consiste en un conjunto de reacciones psicofisiológicas que están asociadas a respuestas emocionales, conductuales y comportamentales frente a una situación que requiere una adaptación mucha más compleja que la habitual y comúnmente son percibidas como peligrosas para la integridad psicológica de las personas (15). Ahora bien, no todas las personas percibirán una situación igual de estresante. Las habilidades individuales y las características similares a rasgos, como una alta autoestima

general y la autoeficacia, pueden amortiguar la experiencia de estrés en la vida diaria (16).

Existen investigaciones que determinaron la presencia de la DAE en los estudiantes universitarios, sin embargo, fueron desarrolladas en el contexto de pandemia. En Cuba se evaluó la salud mental de los estudiantes de Estomatología y se determinó que los niveles de DAE eran severos (17). En Perú también se evaluó acerca de la presencia de la DAE y se determinó que los estudiantes presentaban diversos trastornos como la depresión, ansiedad y somatización (18). En Bangladesh evaluaron la DAE entre los estudiantes de la Universidad de Jahangirnagar y determinaron que existía una baja prevalencia de las afecciones mentales descritas (19).

En el actual contexto de postpandemia todavía no se han desarrollado estudios enfocados en evaluar la DAE en los estudiantes universitarios. Por lo expuesto, el objetivo de la presente investigación fue analizar el estado emocional de los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana al retorno a las clases presenciales.

A partir de los posibles hallazgos se espera que el área de Psicopedagogía de la universidad pueda diseñar programas preventivos, mediante actividades y estrategias psicoeducativas que promuevan el desarrollo de factores protectores, y correctivos, a través del tamizaje y el tratamiento oportuno a las personas que padezcan de los trastornos mencionados.

MÉTODO

Se realizó una investigación con enfoque cuantitativo, puesto que estuvo centrada en la medición numérica, así como el uso de la estadística para determinar patrones de comportamiento de los participantes. En cuanto al diseño, fue no experimental, ya que las variables DAE no fueron manipuladas de forma deliberada, solo fueron observadas. Respecto al tipo, fue descriptivo de corte transeccional, debido a que se desarrolló el análisis de las características de las variables y porque la recolección de datos se realizó en un único momento, respectivamente (20).

La población fue conformada por todos los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana matriculados en el ciclo 2022-II. Respecto a la muestra, estuvo constituida por 120 estudiantes, cantidad determinada mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. Participaron más estudiantes mujeres, que tenían entre 16 y 25 años y pertenecían a la especialidad de Educación Inicial y Especial (Cuadro 1).

Cuadro 1

Características sociodemográficas de la muestra

Variables	Características sociodemográficas	n= 120	%
Género	Masculino	28	23,3
	Femenino	92	76,7
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	98	81,7
	Más de 25 años	22	18,3
Especialidad	Inicial y Especial	55	45,8
	Primaria e Informática	27	22,5
	Matemática y Computación	38	31,7

Para la recolección de datos se elaboró una encuesta, la cual estuvo estructurada en dos secciones. En la primera sección se solicitó a los participantes información sociodemográfica (género, grupo etario y especialidad). En la segunda sección se aplicó la Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21), la cual fue elaborada por Lovibond y Lovibond (21) y adaptada a la realidad peruana por Corrales y col. (17). Dicha escala está conformada por 21 ítems calificados cuantitativamente mediante una escala de Likert de 4 puntos que transcurren desde 0 (no me ha ocurrido) hasta 3 (me ha ocurrido mucho) y se distribuyen en 3 dimensiones: depresión (ítems del 1 al 7), ansiedad (ítems del 8 al 14) y estrés (ítems del 15 al 21). Sus propiedades psicométricas fueron determinadas mediante el proceso de validez basada en el contenido y confiabilidad. En ese sentido, se estableció que la escala tenía un adecuado nivel de validez basada en el contenido (V de Aiken= 0,801) y confiabilidad ($\alpha= 0,838$).

La recolección de datos se llevó a cabo en el mes de 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 15 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 figuras, mientras que el análisis inferencial fue plasmado en tablas, cuyos datos fueron obtenidos a través del estadístico Chi-Cuadrado (X^2), puesto que se asociaron las variables sociodemográficas con los niveles de DAE.

RESULTADOS

Como se observa en la Figura 1, la mayoría de los estudiantes se caracterizaron por presentar bajos niveles de depresión (55 %) y ansiedad (60 %), sin embargo, el nivel predominante de estrés fue moderado (44,2 %). Dicha situación se torna preocupante, ya que indica que el estado emocional de los estudiantes se está viendo afectado por el retorno a las clases presenciales, contexto en el cual existen diversos estresores que afectarían su bienestar personal, calidad de vida y rendimiento académico.

En la Figura 2 se describen los síntomas más recurrentes reportados por los estudiantes respecto a la variable depresión. Entre ellos destacan el estar desanimados y tristes, considerar que la vida no tiene sentido y sentir que no valen mucho como persona.

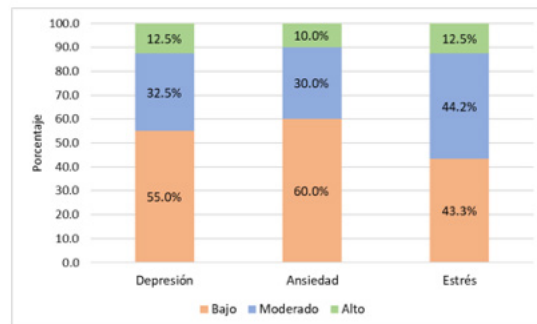


Figura 1. Niveles de depresión, ansiedad y estrés.

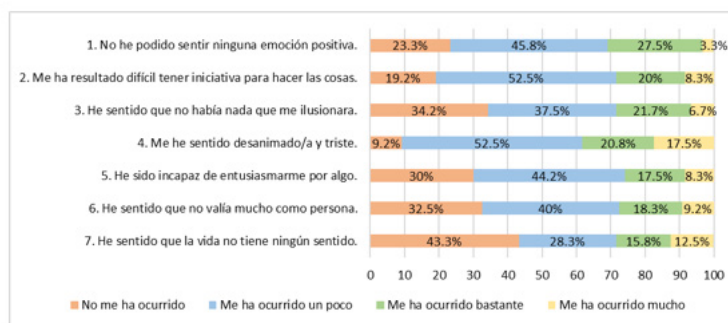


Figura 2. Respuestas a los ítems correspondientes a la dimensión depresión.

En la Figura 3 se muestran los síntomas más recurrentes reportados por los estudiantes respecto a la variable ansiedad. Los más resaltantes fueron estar preocupados, sentir que están al borde del pánico y percibir que su ritmo cardiaco ha aumentado.

En la Figura 4 se describen los síntomas más recurrentes reportados por los estudiantes respecto a la variable estrés. Los más frecuentes fueron tener dificultad para poder relajarse, enfadarse con facilidad y reaccionar exageradamente ante situaciones que no ameritan.

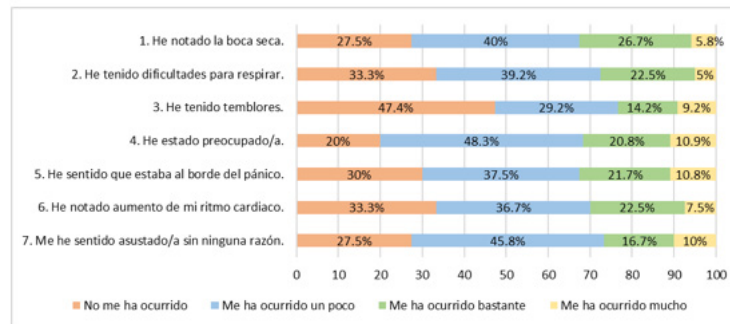


Figura 3. Respuestas a los ítems correspondientes a la dimensión ansiedad.

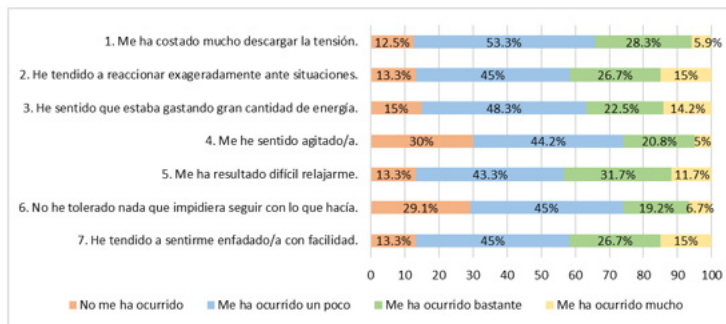


Figura 4. Respuestas a los ítems correspondientes a la dimensión estrés.

El Cuadro 2 muestra que las variables DAE se correlacionaron de manera directa y significativa ($p < 0,05$). El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre la depresión y la ansiedad fue de 0,787; entre la depresión y el estrés fue de 0,786 y entre la ansiedad y el estrés fue de 0,766.

En el Cuadro 3 se observa que la depresión solo se asoció de manera significativa al género de los estudiantes ($p < 0,05$). En ese sentido, se ve que las mujeres presentaron niveles ligeramente superiores de depresión que los varones.

Cuadro 2

Matriz de correlación entre la depresión, ansiedad y estrés

Variables	1	2	3
1. Depresión	1		
2. Ansiedad	0,787**	1	
3. Estrés	0,786**	0,776**	1

ESTADO EMOCIONAL DE LOS ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Cuadro 3

Asociación entre la depresión y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas		Niveles de depresión			p-valor
		Alto	Moderado	Bajo	
Género	Masculino	3 (10,7 %)	9 (32,1 %)	16 (57,1 %)	0,039
	Femenino	12 (13,0 %)	30 (32,6 %)	50 (54,3 %)	
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	13 (13,3 %)	32 (32,7 %)	53 (54,1 %)	0,084
	Más de 25 años	2 (9,1 %)	7 (31,8 %)	13 (59,1 %)	
Especialidad	Inicial y Especial	6 (10,9 %)	18 (32,7 %)	31 (56,4 %)	0,129
	Primaria e Informática	4 (14,8 %)	10 (37,0 %)	13 (48,1 %)	
	Matemática y Computación	5 (13,2 %)	11 (28,9 %)	22 (57,9 %)	

En el Cuadro 4 se puede observar que la ansiedad también se asoció de manera significativa al género de los estudiantes ($p < 0,05$).

En ese sentido, se observa que las mujeres presentaron mayores niveles de ansiedad que los varones.

Cuadro 4

Asociación entre la ansiedad y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas		Niveles de ansiedad			p-valor
		Alto n (%)	Moderado n (%)	Bajo n (%)	
Género	Masculino	2 (7,1 %)	9 (32,1 %)	17 (60,7 %)	0,048
	Femenino	10 (10,9 %)	27 (29,3 %)	55 (59,8 %)	
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	9 (9,2 %)	31 (31,6 %)	58 (59,2 %)	0,141
	Más de 25 años	3 (13,6 %)	5 (22,7 %)	14 (63,6 %)	
Especialidad	Inicial y Especial	5 (9,1 %)	16 (29,1 %)	34 (61,8 %)	0,108
	Primaria e Informática	4 (14,8 %)	8 (29,6 %)	15 (55,6 %)	
	Matemática y Computación	3 (7,9 %)	12 (31,6 %)	23 (60,5 %)	

Por último, en el Cuadro 5 se observa que el estrés se asoció de manera significativa al género de los estudiantes ($p < 0,05$). En ese entender, se

puede ver que las mujeres presentaron niveles ligeramente superiores de estrés que los varones.

Cuadro 5

Asociación entre el estrés y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas		Niveles de estrés			p-valor
		Alto n (%)	Moderado	Bajo n (%)	
Género	Masculino	2 (7,1 %)	14 (50,0 %)	12 (42,9 %)	0,015
	Femenino	13 (14,1 %)	39 (42,4 %)	40 (43,5 %)	
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	12 (12,2 %)	44 (44,9 %)	42 (42,9 %)	0,142
	Más de 25 años	3 (13,6 %)	9 (40,9 %)	10 (45,5 %)	
Especialidad	Inicial y Especial	6 (10,9 %)	24 (43,6 %)	25 (45,5 %)	0,063
	Primaria e Informática	5 (18,5 %)	11 (40,7 %)	11 (40,7 %)	
	Matemática y Computación	4 (10,5 %)	18 (47,4 %)	16 (42,1 %)	

DISCUSIÓN

En los últimos años, las investigaciones enfocadas en la salud mental de los estudiantes universitarios se han incrementado significativamente, ya que las variables psicosociales son determinantes en su estado emocional y bienestar psicológico, factores necesarios para un adecuado desenvolvimiento y desarrollo biopsicosocial. Ahora bien, el retorno a la presencialidad que se suscitó luego de la emergencia sanitaria por la COVID-19 estaría provocando algunos trastornos mentales como la DAE debido a las exigencias que caracterizan la educación universitaria. En ese orden de ideas, en la presente investigación se analizó el estado emocional de los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana al retorno a las clases presenciales.

Se halló que la mayoría de los estudiantes presentaron bajos niveles de depresión, es decir, reportaron de manera poco frecuente sentimientos de tristeza y desesperanza, lo cual podría explicarse porque la emergencia sanitaria por la COVID-19 se ha controlado y con ello la probabilidad de poderse contagiar, hospitalizarse o fallecer. Sin embargo, se debe resaltar que cerca de la tercera parte de estudiantes reportaron niveles moderados de depresión, situación caracterizada por los cambios de ánimo y frustración posiblemente asociados a las dificultades ocasionadas por la readaptación a la presencialidad y por la complejidad natural de transitar por la educación universitaria.

Resultados similares a los descritos fueron obtenidos en Argentina, donde determinaron que en el contexto de la educación presencial (antes y después de la pandemia) existían bajos niveles de depresión en estudiantes universitarios (22,23). Por otro lado, los resultados fueron inferiores a los reportados en Cuba (17) y Perú (18) durante la pandemia, lo cual se explicaría por el temor al contagio de COVID-19 y el riesgo de tener complicaciones con su salud.

Respecto a la ansiedad, se halló que predominaba el nivel bajo, lo cual significa que la mayoría de las estudiantes no evidenciaban conductas o manifestaciones de preocupación, agitación física, mental o emocional frente a

situaciones complejas que suponen inestabilidad o incertidumbre. Ahora bien, aun cuando parece un resultado alentador, no se debe perder de vista que aproximadamente la tercera parte de estudiantes presentan niveles moderados de ansiedad, caracterizados principalmente porque, en ocasiones mostraban preocupación por el desarrollo de sus responsabilidades académicas y tenían la sensación de que están al borde del pánico, situación que aceleraba su ritmo cardíaco.

Nuestros hallazgos resultan inferiores a lo reportado por algunos estudios realizados antes de la pandemia, contexto en el que se desarrollaban las clases presenciales. En Bangladesh analizaron la presencia de DAE entre los estudiantes de la Universidad de Jahangirnagar y determinaron que más del 40 % de los estudiantes tenían ansiedad extremadamente severa (19). Del mismo modo, en España se realizó un estudio en una población de estudiantes universitarios y se determinó que la prevalencia de la ansiedad fue del 23,6 % (24).

En cuanto al estrés, se encontró que el nivel predominante fue moderado, caracterizado por la presencia de reacciones cognitivas, emocionales y fisiológicas que afectaban su estado emocional. Los principales síntomas reportados por los estudiantes fueron tener dificultad para poder relajarse, enfadarse con facilidad, así como reaccionar exageradamente ante situaciones que no ameritan y sería provocado por las continuas demandas académicas propias de la educación universitaria y el proceso de adaptación a la educación presencial luego de dos años y medio de virtualidad.

Este hallazgo es congruente a lo reportado en una investigación realizada en estudiantes universitarios peruanos durante la pandemia, donde se encontró que el 45,5 % se caracterizaba por tener niveles moderados de estrés (25). Asimismo, en Cuba realizaron una investigación para evaluar la salud mental de los estudiantes de Estomatología y determinaron que la mayoría padecía de estrés (17). Por otro lado, en Paraguay analizaron el estrés en estudiantes universitarios de Enfermería y encontraron que el nivel predominante fue moderado (26).

Los problemas de salud mental, como la DAE, ocurren generalmente en la juventud, período que coincide con su ingreso a la universidad, sin embargo, pocas veces reciben apoyo para

superarlos (24). Asimismo, los problemas de salud mental en esta población están asociados con una mayor incidencia de problemas físicos y emocionales a mediano y largo plazo, marginación del mercado laboral, peor calidad del sueño, relaciones disfuncionales, entre otros problemas (27). Por ello, es necesario que se promuevan campañas de detección y un tratamiento oportuno que permita a los estudiantes poder sobreponerse a los diversos factores estresores que afrontan durante su formación profesional y en la vida cotidiana.

Al analizar la asociación entre el estado emocional de los estudiantes con las variables sociodemográficas se determinó que solo era estadísticamente significativa con el género ($p < 0,05$). En ese sentido, se puede afirmar que las mujeres presentaron niveles ligeramente superiores de DAE en comparación a los varones. Este hallazgo podría explicarse desde dos perspectivas. Por un lado, se afirma que ellas tienden a exteriorizar las manifestaciones emocionales y fisiológicas en contextos estresantes (28). Por otro lado, se sostiene que, además de sus responsabilidades académicas, ellas asumen tareas adicionales en el hogar, como la responsabilidad familiar, el cuidado de sus hijos y otras actividades domésticas (29,30).

Existen evidencia que apoya nuestros hallazgos. Así, en Brasil determinaron que uno de los factores asociados a la DAE era el género, es decir, existía una mayor prevalencia en las mujeres que en los varones (31). Asimismo, en España se realizó un estudio para conocer las variables asociadas a la DAE en estudiantes universitarios y encontraron que el género femenino era una de ellas (24). Por otro lado, en Bangladesh también analizaron la asociación de la DAE y las variables sociodemográficas y encontraron que las mujeres eran más susceptibles de padecer de los problemas de salud mental previamente mencionados (19).

La presente investigación aborda un tópico asociado a la salud mental de los estudiantes que es muy importante, no obstante, en el contexto local, nacional e internacional ha sido poco estudiado durante el retorno a las clases presenciales. En ese sentido, los hallazgos se tornan relevantes y novedosos, pero no está libre de limitaciones, como la homogeneidad de la muestra, así como las características del instrumento de

recolección de datos, aspectos que impedirían realizar generalizaciones y causarían sesgos de deseabilidad social, respectivamente. En ese orden de ideas, sería importante que en futuras investigaciones se amplíe el tamaño de la muestra, incluyendo a estudiantes de otras universidades, y se utilicen técnicas e instrumentos de recolección de datos alternos que complementen y den mayor objetividad al mencionado proceso.

CONCLUSIÓN

Se determinó que los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública de la Amazonía peruana padecen de niveles bajos de depresión y ansiedad y de niveles moderados de estrés al retorno a las clases presenciales. Los síntomas que se reportaron con mayor frecuencia fueron sentirse desanimados y tristes, estar muy preocupados y tener dificultad para relajarse. Por otro lado, se determinó que el género se asoció de manera significativa con las variables de estudio. Por ello, surge la necesidad de que se implementen estrategias de evaluación, prevención y promoción de la salud mental en los futuros docentes para favorecer su desempeño y bienestar personal.

REFERENCIAS

1. Estrada E, Gallegos N, Paredes Y, Quispe R, Córdova F. Satisfacción de los estudiantes peruanos con las clases virtuales durante la pandemia COVID-19. *Universidad y Sociedad*. 2022;14(S6):678-685.
2. Taborda A, Murillo D, Moreno C, Taborda P, Fuquen M, Díaz P, et al. Análisis de impacto presupuestal de la vacunación contra COVID-19 en América Latina. *Rev Panam Salud Publica*. 2022;46(e5):1-10.
3. Morales J. El retorno a la presencialidad en las universidades del Perú. *Health Care Glob*. 2022;6(1):4-5.
4. McLafferty M, Brown N, McHugh R, Ward C, Stevenson A, McBride L, et al. Depression, anxiety and suicidal behaviour among college students: Comparisons pre-COVID-19 and during the pandemic. *Psychiatry Res Commun*. 2021;1(2):100012.
5. Alfonso B, Calcines M, Monteagudo R, Nieves Z. Estrés académico. *EDUMECENTRO*. 2015;7(2):163-178.

6. Naushad S, Farooqui W, Sharma S, Rani M, Singh R, Verma S. Study of proportion and determinants of depression among college students in Mangalore city. *Niger Med J.* 2014;55(2):156-160.
7. Berenzon S, Lara M, Robles R, Medina M. Estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública Méx.* 2013;55(1):74-80.
8. Bhatia S, Bhatia S. Childhood and adolescent depression. *Am Fam Physician.* 2007;75(1):73-80.
9. Zhou S, Wang L, Qi M, Yang X, Gao L, Zhang S, et al. Depression, anxiety, and suicidal ideation in Chinese university students during the COVID-19 pandemic. *Front Psychol.* 2021;12:669833.
10. Chomon R. Depression and suicidal ideation among medical students in a private medical college of Bangladesh. A cross-sectional web-based survey. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265367.
11. Castillo C, Chacón T, Díaz G. Ansiedad y fuentes de estrés académico en estudiantes de carreras de la salud. *RIEM.* 2016;5(20):230-237.
12. Albikawi Z. Predictors of anxiety, depression, and stress among female university nursing students during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Saudi Arabia. *J Pers Med.* 2022;12(11):1887.
13. Asif S, Mudassar A, Shahzad T, Raouf M, Pervaiz T. Frequency of depression, anxiety and stress among university students. *Pak J Med Sci.* 2020;36(5):971-976.
14. Mohamad N, Sidik S, Akhtari-Zavare M, Gani N. The prevalence risk of anxiety and its associated factors among university students in Malaysia: A national cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2021;21(1):438.
15. Trucco M. Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2002;40(2):8-19.
16. Von Keyserlingk L, Yamaguchi K, Arum R, Eccles J. Stress of university students before and after campus closure in response to COVID-19. *J Community Psychol.* 2022;50(1):285-301.
17. Corrales I, Villegas J, Carranza R, Mamani O. Depresión, ansiedad y estrés en estudiantes cubanos de Estomatología durante el rebrote de la COVID-19. *Rev Cuba Med Mil.* 2022;51(1):e02201720.
18. Sánchez H, Yarlequé L, Alva L, Núñez E, Iparraquirre 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.
19. Hossain M, Alam M, Masum M. Prevalence of anxiety, depression, and stress among students of Jahangirnagar University in Bangladesh. *Health Sci Rep.* 2022;5(2):e559.
20. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
21. Lovibond P, Lovibond S. The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther.* 1995;33(3):335-343.
22. 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.
23. Seleme M, Carbonetti M, Retamar A, Moreno S, Carboneti M. Prevalencia de síntomas de depresión, ansiedad y estrés en estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Córdoba en el retorno a la presencialidad. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2022;79:23.
24. Ramón E, Gea V, Granada J, Juárez R, Pellicer B, Antón I. The prevalence of depression, anxiety and stress and their associated factors in college students. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7001.
25. Estrada E. Capital psicológico y estrés académico en estudiantes de Enfermería de una universidad peruana durante la pandemia por COVID-19. *Gac Méd Caracas.* 2022;130(4):737-744.
26. Maidana A, Leiva G, Alderete K. Relación entre estrés académico y el inicio de prácticas en estudiantes de Enfermería. *Rev UniNorte Med.* 2022;11(2):1-19.
27. Lun K, Chan C, Ip P, Ma S, Tsai W, Wong C, et al. Depression and anxiety among university students in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2018;24(5):466-472.
28. 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.
29. Rodríguez J, Benavides E, Ornelas M, Jurado P. El burnout académico percibido en universitarios: comparaciones por género. *Form Univ.* 2019;12(5):23-30.
30. 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.
31. Rezende A, Nihei O. Depression, anxiety and stress symptoms in Brazilian university students during the COVID-19 pandemic: Predictors and association with life satisfaction, psychological well-being and coping strategies. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258493.

Fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica en el manejo integral del paciente con COVID-19

Respiratory physiotherapy and mechanical ventilation in the comprehensive management of patients with COVID-19

José Luis Estela-Zape¹, Iris Lamar Zarama Tobar², Pedro Antonio Calero Saa³,
Wilmer Arley Criollo López⁴

RESUMEN

Las enfermedades respiratorias agudas son producidas por infecciones virales, bacterianas, entre otras. La pandemia actual causada por el SARS-CoV-2 y la afección en las vías respiratorias bajas han incrementado el ingreso de personas a las unidades de cuidado intensivo y el requerimiento de ventilación mecánica. El objetivo del presente estudio es describir las principales técnicas de fisioterapia respiratoria usadas en el paciente con COVID-19 sometido a ventilación mecánica. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos académicas Science Direct, Elsevier, PubMed, Google Scholar y Scielo usando términos DeCS/MeSH, se aplicaron filtros de búsqueda y se incluyeron estudios en pacientes

tratados que padecieran COVID-19 con progresión a SDRA requiriendo ventilación mecánica y manejo por fisioterapia respiratoria. Los resultados demostraron la efectividad de la fisioterapia respiratoria en pacientes con vía aérea artificial; concluyendo que las diferentes técnicas respiratorias permeabilizaban la vía aérea y mejoran el intercambio de gases, las capacidades y volúmenes pulmonares.

Palabras clave: Infección, SARS-CoV-2, respiración artificial, manejo de la vía aérea, SDRA humano.

SUMMARY

Acute respiratory diseases are caused by viral and bacterial infections, among others. The current pandemic caused by SARS-CoV-2 and the condition in the lower respiratory tract has increased the admission of people to intensive care units and the requirement for mechanical ventilation. The objective of this study

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.12>

ORCID: 0000-0001-5012-5555¹
ORCID: 0000-0002-3552-0087²
ORCID: 0000-0002-9978-7944³
ORCID: 0000-0003-4478-9157⁴

¹Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali-Colombia, Universidad Santiago de Cali, Cali-Colombia, Estudiante de Doctorado, Universidad del Valle, Cali-Colombia. Magister en Ciencias Biomédicas énfasis en Fisiología. E-mail: jose.estela55@gmail.com.

²Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali-Colombia. Magister en Salud Pública, Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar. E-mail: irislmazarzamatobar@fumc.edu.co.

Recibido: 14 de octubre 2022
aceptado: 30 de marzo 2023

³Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali-Colombia. Magister en Intervención Integral En El Deportista, Especialista en Epidemiología. E-mail: pedroantonioicalerosaa@fumc.edu.co.

⁴Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali-Colombia. Magister en Educación, Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar. E-mail: wilmerarleycriollolopez@fumc.edu.co.

Autor de correspondencia: José Luis Estela Zape. Calle 34 # 96-79, Samanes del Lili II, Casa G8, Tel: +57 3003300339. E-mail: jose.estela55@gmail.com

is to describe the main respiratory physiotherapy techniques used in patients with COVID-19 undergoing mechanical ventilation. A bibliographic review was carried out in academic databases Science Direct, Elsevier, PubMed, Google Scholar, and Scielo using DeCS/MeSH terms, search filters were applied and studies were included in treated patients suffering from COVID-19 with progression to ARDS requiring mechanical ventilation. and respiratory physiotherapy management. The results demonstrated the effectiveness of respiratory physiotherapy in patients with an artificial airway, concluding that the different respiratory techniques permeabilized the airway and improved gas exchange, lung capacities, and volumes.

Keywords: *Infection, SARS-CoV-2, artificial respiration, airway management, ARDS human.*

INTRODUCCIÓN

El intercambio gaseoso es un proceso vital que está a cargo del sistema respiratorio, el cual, por medio de los alveolos, puede albergar aire permitiendo el paso de los gases por gradiente de presión y difusión pasiva desde el saco alveolar hacia el capilar. La función de este proceso es perfundir los diferentes tejidos con el oxígeno tomado del aire ambiente, con el fin de que las células puedan cumplir su proceso de generación de energía en forma de adenosín trifosfato (ATP), siendo esto imprescindible para el buen funcionamiento del organismo humano. A su vez tiene función de eliminación de dióxido de carbono (CO_2) por medio de la espiración, el cual es necesario ser expulsado por ser un producto de desecho de la respiración celular (1).

Las enfermedades respiratorias producidas por agentes patógenos generan un mal funcionamiento en la difusión alveolocapilar; un ejemplo de estas afecciones es producida por el síndrome respiratorio agudo grave tipo II (SARS-CoV-2) el cual infecta las células epiteliales de las vías respiratorias desencadenando una respuesta proinflamatoria desregulada con manifestaciones clínicas como signos de dificultad respiratoria tales como taquipnea, taquicardia, tirajes intercostales, aleteo nasal; estados de conciencia alterados, hipoxemia y acidosis, esto permite tomar medidas complementarias que ayuden

al paciente mantener el intercambio de gases y una de las medidas terapéuticas es la ventilación mecánica ya que permite mejorar la oxigenación, disminuir el trabajo respiratorio y gasto energético (2).

Existen cambios fisiológicos en el sistema respiratorio debido a la interacción presente entre el paciente que está sometido a ventilación mecánica, entre ellos se encuentra la inversión de las presiones, pues fisiológicamente la inspiración presenta una presión negativa, y en la ventilación mecánica esta se convierte en positiva, haciéndose más positiva durante la espiración. Además de este efecto sobre las presiones, es válido resaltar también que la función muscular se ve afectada, pues los músculos respiratorios debido a la sedación o la inhibición muscular disminuyen o cesan su función, generando de esta forma desacomodamiento en ellos. Sumado a todo esto, otros problemas a resaltar son las infecciones, derrames, atelectasias y delirios, los cuales deben ser manejados y controlados de manera oportuna para disminuir la mortalidad (3).

El trabajo del fisioterapeuta es importante en la permeabilización y desobstrucción de la vía aérea, de igual forma en el entrenamiento de músculos respiratorios y lograr una adecuada reexpansión pulmonar, hay que recordar, que para que ocurra fisiológicamente la inspiración se requiere de un trabajo activo de musculatura respiratoria que permita generar un gradiente de presión necesario para dicho proceso (4).

Ahora bien, es importante señalar que las técnicas de fisioterapia de tórax favorecen en la adecuada movilización de secreciones lo cual impide que se generen formación de atelectasias por obstrucción además de evitar infecciones; bajo la premisa anterior, se soporta el trabajo de los fisioterapeutas en las unidades de cuidado intensivo, pues favorecen una adecuada evolución de pacientes que repercuten en menos días de internación en las Unidades de cuidado intensivo (5).

Por tal razón el objetivo de esta revisión bibliográfica es describir las principales técnicas de fisioterapia respiratoria usadas en el paciente con COVID-19 sometido a ventilación mecánica.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se realizó filtrando la búsqueda en bases de datos académicas como Science Direct, Elsevier, PubMed, Google Scholar y Scielo usando lenguaje normalizado con términos DeCS/MeSH: COVID-19, Modalidades de Fisioterapia, Respiración Artificial, ARDS Humano, Terapia Respiratoria; seguidamente se aplicaron filtros de búsqueda propios de las bases de datos de título, tipos de artículos: revisiones sistemáticas, metaanálisis, reporte de casos, revisiones de alcance y estudios comparativos en idioma español e inglés publicados desde 2019 a 2022; consecutivamente, se revisaron los títulos y resúmenes para evaluar si los resultados de la búsqueda eran relevantes para cumplir el objetivo de la investigación.

Se incluyeron estudios en pacientes que padecieran la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) con progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) requirientes de ventilación mecánica y manejo

por fisioterapia respiratoria. Se excluyeron estudios en pacientes con COVID-19 en manejo con ventilación mecánica no invasiva, cánula de alto flujo, manejo ambulatorio pacientes traqueostomizados e investigaciones que no reporten las técnicas en fisioterapia respiratoria o con resultados incompletos

RESULTADOS

Del total de 1 547 artículos publicados desde 2019 a 2022 en revistas internacionales y nacionales se excluyeron 556 artículos que enfocaban el manejo de la COVID-19 con cánula de alto flujo, paciente en manejo por ventilación mecánica no invasiva 303, tratamiento ambulatorio de pacientes post-COVID-19 241; manejo fisioterapéutico en pacientes traqueostomizados 115 y descartaron estudios con resultados incompletos 277, finalmente se obtuvieron 55 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión (Figura 1).

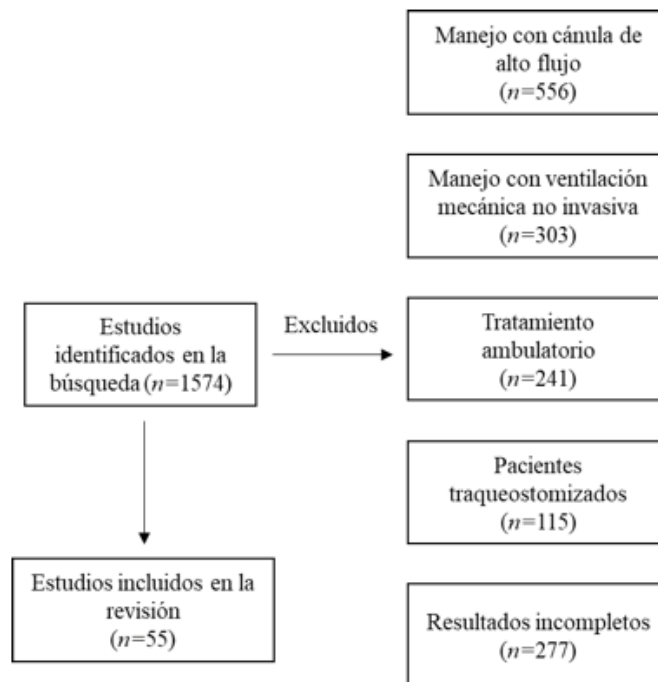


Figura 1. Selección de artículos de las bases de datos. Fuente: Autores.

Intercambio de gases en pacientes con vía aérea artificial por COVID-19

En pacientes con la COVID-19 ingresados a las UCIS, el estado de oxigenación es determinado por la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (PaFiO_2) y suele ser de (200 mmHg), el volumen pulmonar se ve afectado, con una menor superficie de intercambio, esto debido a la menor cantidad de tejido pulmonar ventilado, generando una hipoxemia por desequilibrio en la ventilación y perfusión, asociada al exudado intraalveolar, alteraciones en el endotelio capilar y compromiso vascular (6).

La gravedad de la enfermedad favorece a desigualdades en la ventilación/perfusión con alteración en el gasto cardíaco, cortocircuitos intrapulmonares y compartimentos mal ventilados, este cuadro empeora si los parámetros de ventilación mecánica son inadecuados provocando hipoventilación y como respuesta compensatoria incremento del gasto cardíaco (7). Asimismo, las desigualdades en la relación ventilación/perfusión conlleva a vasoconstricción y oclusión vascular por microtrombos a pesar de una ventilación normal o aumentada, el resultado de estas alteraciones es la mayor desigualdad de ventilación/perfusión con aumento de la mezcla venosa que contribuye a la hipoxemia y espacio muerto con hipercapnia (8).

Sin embargo, el shunt intrapulmonar y el desequilibrio en la relación ventilación/perfusión son las principales alteraciones del intercambio de gases que causan hipoxemia en el COVID-19, al igual que en otras neumonías virales y bacterianas (9).

Los datos de gasometría arterial y saturación de oxígeno muestran hipoxemia grave con altos gradientes de PaO_2 alveolo-arterial y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bajos con requerimiento de oxigenoterapia no invasiva incluido el oxígeno nasal de alto flujo, asimismo, la posición decúbito prono, ventilación invasiva y la terapia con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) optimizan el intercambio de gases de manera progresiva en pacientes con hipoxemia no refractaria (6).

La fisiopatología de la enfermedad, ha mostrado un deterioro progresivo en el sistema respiratorio, lo que lleva a una disminución de los volúmenes pulmonares y de la distensibilidad, alteraciones que deben ser manejadas con sumo

cuidado en las unidades de cuidado intensivo para evitar las lesiones pulmonares asociadas a la ventilación mecánica y las altas presiones generadas por la interacción del ventilador con un pulmón deficiente; además que la sedación y la parálisis de los músculos respiratorios pueden llevar a atelectasias y aún más pérdida de volumen pulmonar, lo que va a empeorar la gravedad de la enfermedad (10).

En pacientes con SDRA fibrótico e hipoxemia refractaria por incremento del espacio muerto, las maniobras de reclutamiento alveolar con presión positiva al final de la espiración (PEEP) óptima mejoran la zona de intercambio sin generar presión en el capilar ni sobredistensión alveolar (11).

Es preciso resaltar, la llamada hipoxemia silenciosa, es decir hipoxemia sin disnea, en donde inicialmente los pacientes logran una compensación cardiorrespiratoria, que puede fallar rápidamente, la respuesta humana a la hipoxemia esta influenciada por respuestas en el impulso respiratorio relacionado con la edad, los medicamentos, las comorbilidades y los antecedentes genéticos. La escasa compensación por disminución del transporte de oxígeno se manifiesta en acidosis láctica, bradicardia y disminución del gasto cardíaco, estos a su vez pueden desarrollarse rápidamente y dar lugar a lesión tisular o muerte por hipoxemia (12).

Ahora bien, el mecanismo por el cual el COVID-19 produce SDRA y afecta al parénquima pulmonar por respuesta inmune exagerada de citoquinas, quimiocinas y $\text{TNF-}\alpha$, promoviendo mayor lesión de las células alveolares I y II, las cuales generan un alto impacto en el intercambio gaseoso, cortocircuito pulmonar, y en estados de fibrosis por migración fibroblástica desajuste de ventilación/perfusión, ventilación de espacio muerto y disminución de la distensibilidad (13).

Intervención Fisioterapéutica en pacientes con COVID-19

Los pacientes que pasan a un estado grave o crítico de la enfermedad con frecuencia presentan lesiones pulmonares con requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos UCI y posteriores complicaciones relacionadas con la estancia y posterior recuperación.

Las técnicas de fisioterapia respiratoria, en particular las técnicas activas, facilitan la limpieza de las vías respiratorias y el incremento de capacidades pulmonares, asimismo, la reducción del esfuerzo respiratorio. Por consiguiente, es útil en la prevención de discapacidades como resultado de la infección y la hospitalización prolongada en aquellos que se recuperan de COVID-19, por lo que la fisioterapia se considera como una estrategia profiláctica y terapéutica en pacientes con COVID-19 (14).

Sin embargo, el verdadero beneficio de la fisioterapia torácica en la UCI sigue siendo controvertido, especialmente en aquellos pacientes con daño alveolar ya establecido (15,16).

Por otro lado, los pacientes con comorbilidades, tales como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus y los adultos mayores, parecen ser más propensos a la enfermedad debido a que permanecen por un periodo más largo en el hospital (17).

Una vez el paciente ingresa a UCI es más susceptible de presentar debilidad muscular, generalmente las intervenciones tempranas de fisioterapia, donde se incluyen el ejercicio y la movilización ayudan a disminuir la gravedad de las complicaciones y por lo tanto favorece la recuperación funcional después de la fase aguda del SDRA (18).

En cuanto a la fisioterapia respiratoria, se ha indicado en SDRA en pacientes con ventilación mecánica invasiva, su intervención consiste principalmente en técnicas de desobstrucción bronquial (aumento de flujo espiratorio rápido y lento) que van a mejorar la permeabilidad de la vía aérea, los volúmenes y capacidades pulmonares mejorando la SpO_2 dado por el intercambio de gases (19,20).

Ahora bien, el uso de la posición prona presenta una respuesta positiva en los pacientes con COVID-19 por el incremento de la PaO_2 y la SpO_2 por encima de una cierta fracción umbral en comparación con la posición supina, sin embargo, una respuesta positiva no genera cambios en la progresión natural de la enfermedad y no evita la intubación orotraqueal (21).

La respuesta en esta posición está sujeta a las características individuales y clínicas de cada individuo (obesidad, ocupación radiografía

de tórax e inestabilidad hemodinámica), así pues, los efectos de la posición prona sobre la oxigenación son de corta duración y la mejora en la oxigenación se pierde rápidamente al pasar a la posición supina (22).

Asimismo, se ha descrito que la ventilación mecánica invasiva disminuye la función muscular respiratoria, por ello se ha considerado importante la aplicación de técnicas que favorezcan la mejoría de los volúmenes inspiratorios (23).

En relación con el entrenamiento de los músculos inspiratorios mediante presión umbral, este debe ser aplicada en el paciente, una vez se cuente con condiciones seguras y que faciliten la realización de la maniobra tales como (estabilidad hemodinámica, no tener alteraciones considerables en la radiografía de tórax, estados de hipoxemia e hipercapnia severa, altos estados de sedación que dificulten la maniobra). Dicha maniobra genera beneficios significativos en los pacientes en ventilación mecánica, dentro de los cuales se pueden mencionar (el aumento y la resistencia de los músculos respiratorios, mejoría de la ventilación y la oxigenación tisular, mejoría de la tos y facilita el destete de la ventilación mecánica).

Se debe adaptar la intensidad y dosis aplicada según la respuesta del paciente, no existe evidencia de parámetros que generen mejores resultados, así mismo, se debe considerar el manejo fisioterapéutico de la aspiración de secreciones bronquiales, previamente a su uso es necesario la aplicación de algunas técnicas de fisioterapia respiratoria para movilizar las secreciones, la función de este procedimiento es evitar la eventual formación de tapones mucosos, manteniendo la permeabilidad de las vías respiratorias, como evitar el riesgo de procesos infecciosos en pacientes de riesgo (15).

Se sugiere que con estas técnicas al promover la eliminación de mucosidad durante la ventilación mecánica mediante intervenciones como como la higiene bronquial y la hiperinsuflación manual, aplicada teniendo en cuenta la entrega de niveles de PEEP tolerables según el estado clínico del paciente y cuya finalidad es la de movilizar el exceso de secreciones, reexpandir aéreas pulmonares colapsadas y mejorar la oxigenación, en donde se producen efectos beneficiosos en esta población en estado crítico (16).

En cuanto a el reclutamiento alveolar y a pesar de que es una técnica muy utilizada en los pacientes críticos y se puede obtener a través de una gran variedad de técnicas durante la ventilación mecánica, se ha debatido si se deben usar maniobras de reclutamiento alveolar en este tipo de pacientes. Se han identificado varios fenotipos de respiratorios de COVID-19, sin embargo, no todos los fenotipos pueden beneficiarse de las maniobras de reclutamiento alveolar, es necesario identificar a los pacientes que requieren este procedimiento y podrían responder al reclutamiento alveolar (24).

Indicaciones para intervención y manejo fisioterapéutico

La COVID-19 es una situación de salud que debe ser tratada en sus 4 fases: aislamiento, hospitalización, terapia intensiva y alta hospitalaria, durante estos procesos la fisioterapia cumple una función fundamental ya que brinda rehabilitación física y respiratoria a los pacientes que se encuentran afectados por la enfermedad. Al tratarse de pacientes con requerimiento de ventilación mecánica, necesariamente se encuentran Unidad de Cuidados Intensivos, en donde el fisioterapeuta realiza un papel primordial en su cuidado y manejo, dadas las intervenciones necesarias desde la terapia respiratoria y física tales como la (movilización temprana, el posicionamiento en cama, la higiene

bronquial, reclutamiento alveolar, entrenamiento de músculos respiratorios, entre otros).

La terapia respiratoria debe ser un procedimiento seguro a la hora de realizarse, ya que si no se tienen las debidas precauciones se puede complicar el cuadro clínico de los pacientes y aumentar la propagación de la enfermedad, dentro de estas condiciones podemos encontrar (Cuadro 1) (25).

Se recomienda evaluar adecuadamente al paciente para realizar un adecuado plan de intervención ya que las terapias de desobstrucción bronquial y expansión pulmonar deben hacerse solo en los casos necesarios debido a que no todos los pacientes presentan hipersecreciones o desaturaciones considerables, a su vez es indispensable el uso de los elementos de protección personal por parte del equipo de salud, para evitar contagios y situaciones riesgosas para la salud (25,26).

Una alternativa terapéutica que ha mostrado beneficios es la posición en decúbito prono con técnicas de percusión con cinturón vibratorio, la cual muestra mejoras en el PaFiO₂ del paciente, sin embargo, se observó mejoría en la oxigenación en todos los pacientes, pero volvieron a los valores basales 6 horas después de quedar en posición supina, siendo necesaria la repetición de ciclos de posicionamiento en decúbito prono por lo menos durante 16 horas.

Cuadro 1. Indicación y contraindicaciones para la realización de técnicas en fisioterapia respiratoria.

Indicaciones	Contraindicaciones
Técnicas de desobstrucción bronquial, facilita la movilización de secreciones	No indicación para pacientes con tos seca no productiva
Maniobras de desobstrucción para pacientes con COVID-19, bronquiectasias, fibrosis quística o enfermedades relacionadas con el sistema respiratorio	No se deben aspirar secreciones por el sistema convencional y sin los elementos de protección personal, por el riesgo de contagio por las microgotas
Aspiración de secreciones con sistema cerrado, cuando el paciente no tenga la capacidad de expectorar, deglutir o movilizar las secreciones	No se debe realizar reeducación diafragmática, respiración con labios fruncidos, inspiraciones sumadas, ejercicios de expansión pulmonar, uso de inspirómetro, ni ejercicios extenuantes en pacientes con fatiga de los músculos respiratorios

Fuente: Autores.

Esta posición es de gran beneficio si se aplica durante las primeras 48 horas de la intubación con la finalidad de obtener mejores resultados, facilitando y mejorando la redistribución de flujo sanguíneo a nivel pulmonar, ocasionando así la disminución de líquidos pulmonares, de igual forma esta maniobra es aplicada además en el paciente con respiración espontánea y en pacientes despiertos de alto riesgo como medida temprana del tratamiento, ya que la frecuencia respiratoria no se ve afectada cuando están en esta posición (27).

En pacientes que presentan distensibilidad estática y una neumonía viral se halló presencia de vasoconstricción hipóxica, el problema que se puede relacionar con estos pacientes es la adecuada perfusión ya que los pulmones se encuentran dilatados y la posición en prono ayuda y se notan beneficios para mejorar la perfusión (28).

Además, los fisioterapeutas que hacen parte del entorno de las UCIS también pueden aplicar técnicas de higiene de las vías respiratorias en los pacientes ventilados que presentan inconvenientes con la limpieza de las vías respiratorias y pueden asistir a pacientes con insuficiencia respiratoria grave asociada a COVID-19, también con el manejo de posicionamiento del paciente en este caso la posición prona la cual favorece la oxigenación (16).

En este mismo sentido, las técnicas utilizadas en UCI por los fisioterapeutas en la etapa inicial de la enfermedad en aquellos pacientes sin compromiso grave de la función respiratoria incluye la oxigenoterapia, el posicionamiento en cama y la posición prona, mientras que en aquellos pacientes que requieren ventilación mecánica son aplicables las técnicas de hiperinsuflación manual, las técnicas de limpieza de las vías respiratorias, la aplicación de presión positiva al final de la espiración, entre otras, hasta llegar a la traqueostomía en el paciente con ventilación mecánica prolongada y que requiere ser retirado del ventilador mecánico, en donde posterior a ello se aplican maniobras de terapia respiratoria manuales y de rehabilitación.

De esta forma, la fisioterapia tiene como objetivo ayudar a las vías respiratorias y aumentar la función física facilitando la rehabilitación temprana. Por lo tanto, tienen que indicarse

intervenciones que promuevan la saturación tisular con oxígeno; eliminación de secreciones de las vías respiratorias, el aclaramiento broncopulmonar y retiro de forma temprana de la ventilación mecánica (29).

Cabe considerar, que los pacientes con la COVID-19 tienen necesidades complejas de soporte orgánico que requieren estadías prolongadas en las UCIS, lo que probablemente resulte en una alta incidencia de debilidad neuromuscular y pérdida de bienestar, por ello la rehabilitación temprana y estructurada se ha asociado con mejores resultados para los pacientes que requieren períodos prolongados de ventilación mecánica (30).

Así pues, se han logrado grandes avances y buenos resultados en la rehabilitación gracias a la intervención temprana, esta condujo a un aumento de los niveles de movilidad desde el despertar antes del alta de la UCI.

La fisioterapia se ha empleado desde hace mucho tiempo para mejorar la capacidad funcional y el bienestar de los pacientes que enfrentan diversos trastornos respiratorios en UCI. Teniendo en cuenta que las técnicas que se utilizan en fisioterapia son eficaces y se pueden utilizar para facilitar el alivio de varios síntomas del COVID 19, se hace necesario utilizarlas en este tipo de pacientes. Una de estas técnicas es la fisioterapia torácica manual o mecánica, la cual ayuda a mejorar aclaramiento mucociliar. Además de proporcionar una oscilación intratorácica que crea una resistencia variable dentro de las vías respiratorias, generando una presión positiva con una oscilación de control que ayuda a reducir la adhesión de moco dentro de los pulmones y los alvéolos (31).

Por otro lado, en los pacientes con COVID-19 la fisioterapia incluye principalmente el posicionamiento en cama y la terapia respiratoria. En efecto, se ha encontrado que el cambio de postura consigue cambiar la relación ventilación/perfusión y puede llevar a una mejora en el intercambio de gases (32).

DISCUSIÓN

La presencia de SDRA tiene un mal pronóstico en pacientes que padecen la COVID-19, esto

puede deberse a la alteración del intercambio de gases y a que esta enfermedad del COVID-19 va acompañada de otras afecciones de base como hipertensión, diabetes u otras enfermedades crónicas no transmisibles que complican el cuadro.

A su vez esta afección altera otros sistemas como el cardiovascular, renal y digestivo lo que aumenta su complejidad y manifestaciones clínicas (28); del mismo modo, la prolongada asistencia de la ventilación mecánica tiene mayores índices de mortalidad, debido a que aumenta el desacondicionamiento físico por la prolongada inmovilidad y el riesgo aun mayor de desarrollar infecciones nosocomiales por el proceso invasivo de la intubación, por lo que se buscan opciones terapéuticas menos invasivas para tratar la hipoxemia, esto con el fin de evitar los riesgos asociados a la ventilación mecánica invasiva (33).

Es relevante mencionar que, el intercambio de gases es un proceso importante para la correcta funcionalidad del organismo, si hay una alteración de esta función, el cuerpo empieza a presentar desequilibrios en el funcionamiento celular y en la generación de energía. Por esto se hace necesario tomar medidas terapéuticas que busquen corregir la causa de la hipoxemia y la hipoxia (5), es así como las intervenciones fisioterapéuticas han demostrado tener resultados positivos en la permeabilización de la vía aérea ya que sus técnicas contribuyen a mejorar los volúmenes pulmonares, permeabiliza la vía aérea por medio de desobstrucción de secreciones, mejoran la sensación de disnea, preserva la función pulmonar, previene y reduce complicaciones, disminuye la incapacidad y mejora la calidad de vida del paciente (34,35).

Otras técnicas que han mostrado beneficios en la función pulmonar es el adecuado posicionamiento, ya que mejora la relación ventilación perfusión, dando resultados positivos en la recuperación del paciente (32).

Ahora bien, los pacientes críticos que presentan secreciones abundantes, bajos volúmenes pulmonares o desacondicionamiento de los músculos respiratorios se benefician grandemente de la fisioterapia ya que estas les brinda mejoras en la ventilación por medio de técnicas de desobstrucción bronquial, expansión pulmonar,

tos asistida y fortalecimiento de los músculos respiratorios que les permita permeabilizar la vía aérea, teniendo como objetivo mejorar la condición del paciente y quitar de forma temprana la ventilación mecánica (16). Además, la terapia física permite mejorar la funcionalidad de los pacientes y disminuir la estancia intrahospitalaria, mejorando el pronóstico de los pacientes hospitalizados (30).

Una alternativa terapéutica que favorece la oxigenación durante la ventilación mecánica es la posición en decúbito prono, la cual contribuye a mejorar la perfusión pulmonar; esto se puede evidenciar en el incremento de la $PaFiO_2$, la cual también se ve aumentada y de manera más elevada cuando la posición de pronación va acompañada de cinturones vibratorios (36).

Se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 grave desarrollan de manera rápida un síndrome de dificultad respiratoria aguda, el tratamiento fisioterapéutico busca mejorar la hipoxemia que presenta estos pacientes. Cuando el paciente presenta una dificultad mayor se trata mediante la intubación endotraqueal, aplicando el principio de proporcionalidad terapéutica valorando el beneficio y la utilidad.

La evidencia científica disponible menciona que la ventilación en posición prona es una estrategia segura y disminuye la mortalidad de los pacientes que presentan un compromiso severo de oxigenación. En este sentido, la intubación endotraqueal debe realizarse de manera rápida para poder minimizar el tiempo de exposición y una menor disminución de la saturación de oxígeno. Lo que se espera lograr con esto en los pacientes es una saturación de oxígeno alrededor de 96 %, aunque hay que tener en cuenta las enfermedades pulmonares que pueden presentar estos pacientes, ya que por ellas pueden que no lleguen a una saturación mayor. Por lo tanto, para iniciar la oxigenoterapia en estos pacientes se debe demostrar que estén presentando disnea o hipoxemia (26).

Por otro lado, teniendo en cuenta que aproximadamente el 35 % de los pacientes que ingresan a unidad de cuidados intensivos requieren ventilación mecánica y el 20 % al 30 % tienen inconvenientes con el destete del ventilador, se hace importante no acelerar el proceso de extubación, esto debido a que la

intubación endotraqueal permite el óptimo funcionamiento pulmonar y contribuye a la obtención del tiempo necesario para tratar el origen de la afección respiratoria (37).

Sin embargo, en el tratamiento del COVID-19 es diferente debido a que no se cuenta con tratamientos totalmente eficaces para su manejo, ya que es una enfermedad nueva a la cual apenas se le está conociendo, además esto lleva a pensar que su manifestación y la sintomatología presentada no es igual en todos los individuos, lo que hace más compleja su intervención.

Por otro lado, podemos decir que, aunque la ventilación mecánica tiene ciertas desventajas, también tiene ciertos beneficios a la hora de hacer uso de ella, entre estos encontramos que una demora en la utilización de este implemento cuando se tiene una falla ventilatoria puede ser negativa. Esto debido a que no se proporciona el oxígeno suficiente debido a la hipoxemia que se presenta en ese momento, originando complicaciones que pueden llevar a la muerte (28).

Por último, es importante mencionar que la complicación más común en la ventilación mecánica es la neumonía, la cual hace necesario la modificación de los parámetros ventilatorios, donde algunos autores mencionan la necesidad de aumentar la PEEP, esto con el fin de contribuir al intercambio gaseoso, el cual se ve afectado por la ocupación alveolar (38). De igual forma se considera pertinente resaltar que todos los casos no son iguales, y debe tenerse en cuenta la individualidad a la hora de intervenir.

CONCLUSIONES

La COVID-19 evidencia la presencia de graves alteraciones en la estructura pulmonar con variabilidad en las complicaciones, curso de la enfermedad y grado de recuperación en muchos de los pacientes. Pese a esto la fisioterapia respiratoria en estudios previos ha demostrado ser útil y relevante en el manejo de estos pacientes, está demostrado que los pacientes con COVID-19 presentan alteración en el intercambio de gases

a nivel alveolo capilar dando como resultado complicaciones graves como el SDRA.

Se han descrito el uso de diversas técnicas fisioterapéuticas como la permeabilización de la vía aérea, el posicionamiento en decúbito prono, técnicas de expansión torácica, hiperinsuflación manual, reclutamiento alveolar, entre otras, que en conjunto con el uso de la ventilación mecánica invasiva favorecen la recuperación, disminuyen las complicaciones y los períodos de estancia hospitalaria. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para estudiar el papel de la fisioterapia respiratoria tanto de forma profiláctica, así como en manejo de aquellos que requieren UCI y presentan afectación grave del sistema respiratorio por COVID-19.

Financiación

La presente investigación no tuvo financiación

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Contribuciones de los autores

José Luis Estela-Zape¹: concepción, diseño del estudio y aprobación definitiva de la versión que se presenta; Iris Lamar Zarama Tobar²: revisión crítica del contenido intelectual; Pedro Antonio Calero Saa³: análisis e interpretación de los datos; Arley Criollo López⁴: adquisición, análisis e interpretación de datos y revisión crítica del contenido intelectual.

Agradecimientos

Gracias al apoyo constante de los autores que ayudaron significativamente desde sus diferentes líneas disciplinares nutriendo más la investigación, asimismo, se le agradece a la Fundación Universitaria María Cano por su formación académica continua.

REFERENCIAS

1. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;15:184(8):1990-2019.
2. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology*. 2021;27(5):423-437.
3. Abodonya AM, Abdelbasset WK, Awad EA, Elalfy IE, Salem HA, Elsayed SH. Inspiratory muscle training for recovered COVID-19 patients after weaning from mechanical ventilation: A pilot control clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(13): e25339.
4. Lee AJY, Chung CLH, Young BE, Ling LM, Ho BCH, Puah SH, et al. Clinical course and physiotherapy intervention in 9 patients with COVID-19. *Physiotherapy*. 2020;109:1-3.
5. Goñi-Viguria E, Yoldi-Arzo L, Casajús-Sola T, Aquerreta-Larraya P, Fernández-Sangil E, Guzmán-Unamuno, et al. Fisioterapia respiratoria en la unidad de cuidados intensivos: Revisión bibliográfica. *Enfermería Intensiva*. 2018;29(4):68-181.
6. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Forment F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2022;28(1):9-16.
7. Busana M, Giosa L, Cressoni M, Gasperetti A, Di Girolamo L, Martinelli A, et al. The impact of ventilation-perfusion inequality in COVID-19: A computational model. *J Appl Physiol*. 2021;130(3):865-876.
8. Santamarina MG, Boisier D, Contreras R, Baque M, Volpacchio M, Beddings I. COVID-19: A hypothesis regarding the ventilation-perfusion mismatch. *Critical care*. 2020;24(1):395.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943.
10. Tonelli R, Fantini R, Tabbì L, Castaniere I, Pisani L, Pellegrino MR, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):558-567.
11. Smit MR, Beenen LFM, Valk CMA, de Boer MM, Scheerder MJ, Annema JT, et al. Assessment of Lung Reaeration at 2 Levels of Positive End-expiratory Pressure in Patients with Early and Late COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Thorac Imaging*. 2021;36(5):286-293.
12. Philip E. Bickler, John R. Feiner, Michael S. Lipnick, William McKleroy; "Silent" Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*. 2021;134:262-269.
13. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614.
14. Shakerian N, Mofateh R, Saghazadeh A, Rezaei N, Rezaei N. Potential Prophylactic and Therapeutic Effects of Respiratory Physiotherapy for COVID-19. *Acta Biomed*. 2020;92(1): e2021020.
15. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1).
16. Thomas PC, Baldwin B, Bissett I, Boden R, Gosselink CL, et al. Physiotherapy Management for COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Recommendations to Guide Clinical Practice. *Pneumon*. 2020;33(1):32-35.
17. Zhou L, Liu K, Liu HG. Cause analysis and treatment strategies of "recurrence" with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients after discharge from hospital. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(4):281-284.
18. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-1304.
19. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1986-1994.
20. The Australian and New Zealand Intensive Care Society. The Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) COVID-19 Guidelines Version 1. 2020 (March): https://www.wficc.com/images/ANZICS_-_COVID-19_Guidelines_Version_1.pdf
21. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2020;323(22):2336-2338.
22. Apigo M, Schechtman J, Dhliwayo N, Al Tameemi M, Gazmuri R. J. Development of a work of breathing scale and monitoring need of intubation in COVID-19 pneumonia. *Critical Care*. 2020;24(1):477.
23. Bissett B, Leditschke IA, Green M, Marzano V, Collins S, Van Haren F. Inspiratory muscle training

- for intensive care patients: A multidisciplinary practical guide for clinicians. *Australian Critical Care*. 2019;32(3):249-255.
24. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Critic Care Med*. 2020;201(10):1299-1300.
 25. Saeki T, Ogawa F, Chiba R, Nonogaki M, Uesugi J, Takeuchi I, et al. Rehabilitation Therapy for a COVID-19 Patient Who Received Mechanical Ventilation in Japan. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(10):873-875.
 26. Cieloszczyk A, Lewko A, Śliwka A, Włoch T, Pyszora A. Recommendations for physiotherapy of adult patients with COVID-19. The Polish Chamber of Physiotherapists. 2020;18. <https://eprints.kingston.ac.uk/id/eprint/45735/>
 27. Sancho P, Gandarias P, González R, Gurumeta A. Respiratory physiotherapy with vibration belts in the critical patient COVID-19 in the prone position. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020;67(8):481-482.
 28. Carrillo-Esper R, Mejía-Gómez L, Monares-Zepeda E, Chavarría-Martínez U, Díaz-Carrillo A, Ayala-León M, et al. Abordaje hemodinámico y ventilatorio en pacientes con COVID-19. *Cir Cir*. 2020;88(6):805-817.
 29. Black, Claire, Klapaukh R, Gordon A, Scott F, Holden N. Unanticipated Demand of Physiotherapist-Deployed Airway Clearance during the COVID-19 Surge 2020 a Single Centre Report. *Physiotherapy*. 2021;113:138-140.
 30. McWilliams D, Weblin J, Hodson J, Veenith T, Whitehouse T, Snelson C. Rehabilitation Levels in Patients with COVID-19 Admitted to Intensive Care Requiring Invasive Ventilation. An Observational Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(1):122-129.
 31. Abreus Mora Jorge Luis, González Curbelo Vivian Bárbara. Fisioterapia respiratoria y COVID-19. *Rev Finlay*. 2021;11(3):323-326.
 32. Igwesi-Chidobe CN, Anyaene C, Akinfeleye A, Anikwe E, Gosselink R. Experiences of physiotherapists involved in frontline management of patients with COVID-19 in Nigeria: A qualitative study. *BMJ Open*. 2022;12(4): e060012 e060012.
 33. Rajdev K, Spanel AJ, McMillan S, Lahan S, Boer B, Birge J, et al. Pulmonary Barotrauma in COVID-19 Patients with ARDS on Invasive and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *J Intensive Care Med*. 2021;36(9):1013-1017.
 34. Lahera T, Ruiz C, Aquevedo A, Cotoras P, Uribe J, Montenegro C. Características de 50 pacientes con SARS-CoV2 ingresados en una unidad de cuidados intensivos y que requieren ventilación mecánica. *Rev Méd Chile*. 2020;148(12):1725-1733.
 35. Gómez CC, Rodríguez ÓP, Torné ML, Santaolalla CE, Jiménez JFM, García Fernández JG, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:11-18.
 36. Sancho P, Gandarias P, González R, Gurumeta A. Respiratory physiotherapy with vibration belts in the critical patient COVID-19 in the prone position. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2020;67(8):481-482.
 37. Rego Avila H, Delgado Rodríguez A, Vitón Castillo AA, Piñeiro Izquierdo S, Machado Mato O. Neumonía asociada a la ventilación mecánica en pacientes atendidos en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Ciencias Médicas*. 2020;24(1):29-36.
 38. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, et al. Physical Therapy Management of an Individual with Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Phys Ther*. 2021;101(6):pzab098.

Systematic Review of Hospital Resilience Instrument: Does it Fit to face the Disruption Era?

Revisión Sistemática del Instrumento de Resiliencia Hospitalaria: ¿Se adapta a la Era de la Disrupción?

Nurmala Sari*^{1a}, Andi Indahwaty Sidin^{2b}, Syahrir Andi Pasinringi^{3c}

SUMMARY

Introduction: As critical infrastructure, hospitals have an important role as a provider of health care in the health care system. In the era of disruption, hospitals are faced with many challenges known as Volatility, Uncertainty, Complexity, and Ambiguity (VUCA) World. Resilience capacities are needed to cope with all disruptions to maintain business and service functions. This study aims to review hospital resilience instruments to measure resilience in the context of facing a disruption era. **Methods:** A systematic review in 2020 was conducted. The search of articles was done from electronic databases according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Electronic databases such as PubMed, Ovid, Science Direct, and Google Scholar were used. Inclusion criteria were articles that provide indicators to measure resilience in a hospital or health care. Articles were analyzed based on the World Health Organization Resilience

framework such as context, stage of shocks, capacity to deal with disturbance, and outcomes of resilience. It was also assessed the indicators from the perspective of organizational resilience, whether indicators were mainly developed either based on static or dynamic perspective. **Results:** Were identified 1 464 potential studies. After eliminating duplicates and exclusion of literature, 18 selected articles were used to analyze the instrument to measure hospital resilience. Most hospital resilience instruments are developed to measure resilience in disasters. However, three articles focus on the required process or use a dynamic perspective, yet the concepts are not very detailed in the resilience measurement items. Capacities needed to deal with disturbance were mainly focused on input aspects that were not suitable for assessing the resilience of hospitals in dealing with dynamic situations in the disruption era. **Conclusion.** Hospitals as complex organizations must tackle all challenges in the disruption era. The resilience concept that focuses on disasters or pandemics could not accommodate the measurement of resilience in the VUCA world. The review underlines the need to develop an instrument of hospital resilience to tackle challenges in the disruption era.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.13>

ORCID : 0000-0001-5518-7720¹

ORCID : 0000-0002-9362-0780²

ORCID : 0000-0001-5947-2596³

¹Doctoral Program of Public Health Science, Public Health Faculty, Hasanuddin University, Indonesia.

²Master of Hospital Management Study Program, Public Health Faculty, Hasanuddin University, Indonesia.

Recibido: 5 de enero 2023

Aceptado: 17 de enero 2023

Keywords: Resilience, disruption, hospital.

^cHasanuddin University Hospital, Indonesia

*Corresponding author: Nurmala Sari. E-mail: nurmalamrs08@gmail.com

E-mail: idsidin@unhas.ac.id,

E-mail: syahrir65@yahoo.com

RESUMEN

Introducción: Como infraestructura crítica, los hospitales tienen un papel importante como proveedor de atención médica en el sistema de atención médica. En la era de la disrupción, los hospitales se enfrentan a muchos desafíos conocidos como mundo de volatilidad, incertidumbre, complejidad y ambigüedad (VUCA). Se necesitan capacidades de resiliencia para hacer frente a todas las interrupciones para mantener las funciones comerciales y de servicio. Este estudio tiene como objetivo revisar los instrumentos de resiliencia hospitalaria para medir la resiliencia en el contexto de enfrentar una era de disrupción.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en 2020. La búsqueda de artículos se realizó a partir de bases de datos electrónicas de acuerdo con la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se utilizaron bases de datos electrónicas como PubMed, Ovid, Science Direct y Google Scholar. Los criterios de inclusión fueron artículos que proporcionaran indicadores para medir la resiliencia en un hospital o centro de salud. Los artículos se analizaron según el marco de resiliencia de la Organización Mundial de la Salud, como el contexto, la etapa de los choques, la capacidad para hacer frente a las perturbaciones y los resultados de la resiliencia. También se evaluaron los indicadores desde la perspectiva de la resiliencia organizacional, si los indicadores se desarrollaron principalmente en base a una perspectiva estática o dinámica.

Resultados: Se identificaron 1 464 estudios potenciales. Después de eliminar duplicados y exclusión de literatura, 18 artículos seleccionados fueron utilizados para analizar el instrumento para medir la resiliencia hospitalaria. La mayoría de los instrumentos de resiliencia hospitalaria se desarrollan para medir la resiliencia en los desastres. Sin embargo, tres artículos se centran en el proceso requerido o utilizan una perspectiva dinámica, pero los conceptos no están muy detallados en los elementos de medición de la resiliencia. Las capacidades necesarias para hacer frente a las perturbaciones se centraron en aspectos de entrada que no eran adecuados para evaluar la resiliencia de los hospitales para hacer frente a situaciones dinámicas en la era de las perturbaciones.

Conclusión: Los hospitales, como organizaciones complejas, deben abordar todos los desafíos en la era de la disrupción. El concepto de resiliencia que se enfoca en desastres o pandemias no podía acomodar la medición de la resiliencia en el mundo VUCA. La revisión subraya la necesidad de desarrollar un instrumento de resiliencia hospitalaria para abordar los desafíos en la era de la disrupción.

Palabras clave: Resiliencia, disrupción, hospital.

INTRODUCTION

The hospital is one of the organizations that have a strategic role in the health care system. Hospitals are unique with very high levels of complexity, uncertainty, externalities, and risks (1). Along with increasing external challenges such as technological changes, financial crises, policy changes, and natural and non-natural disasters, hospitals are increasingly required to be able to adapt to conditions of uncertainty, ambiguity, and complexity (2). This condition is called VUCA world (Volatility, Uncertainty, Complexity, Ambiguity) (2).

The acronym VUCA world is becoming popular which describes the disruption faced by organizations, like hospitals. Volatility illustrates that there is no longer something that can be run stably due to the many innovations and technological developments that are fast and constantly changing in today's conditions. Uncertainty illustrates that nothing can be ensured in running an organizational cycle. This uncertainty makes conditions difficult to understand, predict, and manage. Complexity describes the various overlapping problems that may cause chaos in the health sector. Ambiguity illustrates the blurring of the boundaries of the health sector area. Many new hospitals have sprung up whose presence is not unexpected (3). The VUCA environment is an illustration of the disruption faced by the healthcare system.

In facing the VUCA world, several management concepts were developed in the hospital industry such as risk management approaches (5-7), change management (8,9), Crisis management (9), meta leadership Framework (10), Enterprise Risk Management (EPM) (11), and the concept of Resilience Health Care (RHC) (12). In recent years, one of the concepts that have attracted the attention of health experts is the concept of hospital resilience. This concept became popular due to the high health crisis caused by natural and non-natural disasters recently. The concept of hospital resilience was first developed at the World Conference on Disaster Reduction in Hyogo, Japan in 2005. At this conference, an important role of infrastructure, such as hospitals, is to reduce disaster risk and increase their capacity in disaster management. This is stated

in the Hyogo Framework for Action 2005-2015 document entitled “Building the Resilience of Nations and Communities to Disasters” (13). In addition, the concept of hospital resilience is then discussed more specifically in the Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015-2030 document, in which hospital resilience to disasters is one of the priority targets (14).

The hospital resilience concept in health care studies is a combination of the traditional safety management paradigm concept that focuses on calculating, reducing incident risk, and understanding the causes of incidents and the adaptation of the Resilience Engineering (RE) concept which focuses on the ability of the system to withstand, absorb, and respond to disasters to maintain its function (15). Hospitals as very complex organizations require good resilience in the face of change. Organizational resilience was initially developed in the fields of business and management. Based on the theory of organizational resilience that was developed in the field of business and management, resilience can be seen from a static perspective and a dynamic perspective. The static perspective sees resilience as functional and resilience as a result. The static perspective focuses on the availability of inputs and compares the condition of the organization before and after the crisis, while the dynamic perspective sees resilience as a capacity and resilience as a process where resilience is seen as the spirit of an organization that should always be present in the daily routine of the organization so that it is ready to face any challenges, both expected and unexpected events (18,19). In the context of disruption to the VUCA environment, a more dynamic concept of resilience is needed. This study aims to review whether the hospital resilience instrument that has been developed can be used to face challenges in the dynamic era of disruption, which is considered the era in which technology and society are evolving faster than businesses can naturally adapt.

METHODS

Study Design. The systematic review was conducted based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

Analysis (PRISMA) tools. The literature search was conducted using international databases that were commonly used for health research studies, namely PubMed, Ovid, Science Direct, and Google Scholar. Some articles were identified by hand searching in WHO databases. The search strategy for database searching was as follows (“Health care resilience” OR “Hospital Resilience” OR “Hospital Safety Index” OR “Hospital Disaster Resilience”) AND (“Measurement” OR “Evaluation” OR “Assessment” OR “Framework” OR “Model”) published in 2010-2020. Articles and guidelines published in English, full text accessed, having frameworks, models, or indicators for measuring hospital resilience were included while studies discussing Individual Resilience, Community Resilience, and Resilience Engineering were excluded.

Two researchers conducted screening and assessed for eligibility. The first researcher screened the articles’ duplication, title, and abstract that did not meet the inclusion criteria. The second researcher then rechecked the chosen articles to assess articles that were eligible for full-text review. Then, both researchers reviewed the included articles for quality assessment for the studies included in the review. The eligible articles were then extracted using a form to describe the name of the authors, the aims of articles or guidelines, shock type, instrument, stage of shock, indicators used to measure hospital resilience, a term used to describe resilience (outcome of resilience) and perspective of resilience concept (static or dynamic). The categorization of the matrix follows the concept of resilience developed by WHO (18). The concept of health system resilience includes what challenges or shocks they face (context), the adaptive capacity that arises as a result of shocks (capacities to deal with disturbance), and the level of resilience outputs. In addition, to assess the instrument which could be used to measure hospital resilience in the context of the disruption era, the indicators of the instrument whether static or dynamic perspective was assessed. The articles were named static perspective if more than 50 % of indicators explain the input readiness and the articles were called dynamic perspective if more than 50 % of indicators explained capacity and processes.

RESULTS

There were 1 464 potential studies found using the four worldwide databases (Ovid, Science Direct, PubMed, and Google Scholar). After reviewing the title and abstract, 153 pieces of literature were duplicated, and 1 311 pieces were eliminated. 159 pieces of literature were then included for additional examination. There were still 70 works of literature to be evaluated for full articles. In the final literature for quality assessment, 18 articles and guidelines were included in this study (Figure 1).

After reviewing 18 articles and guidelines published before December 2020, it can be seen in Table 1 that there were 12 articles related to hospital resilience and 6 articles related to health system resilience. Adopting the WHO resilience framework, we categorized the variable of resilience by identifying shock, capacities, perspective organizational resilience, and level resilience used. Based on the shocks, 2 articles

discuss all hazards, and 16 articles discuss disaster-related, while the identified disasters included COVID-19, climate change, and Ebola.

Based on the capacity to deal with disturbance, the concept of Anderson et al. (19), Thomas et al. (20), Olu (21), Blanchet, et al. (22), Kruk et al. (23), and Samsuddin et al. (24) describe the general capacity of the domain. On the other hand, WHO (25,26) presents Hospital Readiness Checklist for COVID-19. A module from the suite of health service capacity assessments in the context of the COVID-19 pandemic, and Arab et al. (27) describe capacities that focus on the cycle of disaster management such as prevention and mitigation, preparedness, response, and recovery. While the concept of resilience developed by, CDC (28), Cimellaro et al. (29), Zhong, and Zong et al. (30,31), Ardalan et al. (32), and WHO (33) have a quite specific resilience domain capacity.

In describing the level of resilience (outcome of resilience), 3 articles labeled the level of resilience in the framework, namely the resilience concept of Anderson et al. (19), Blanchet, et

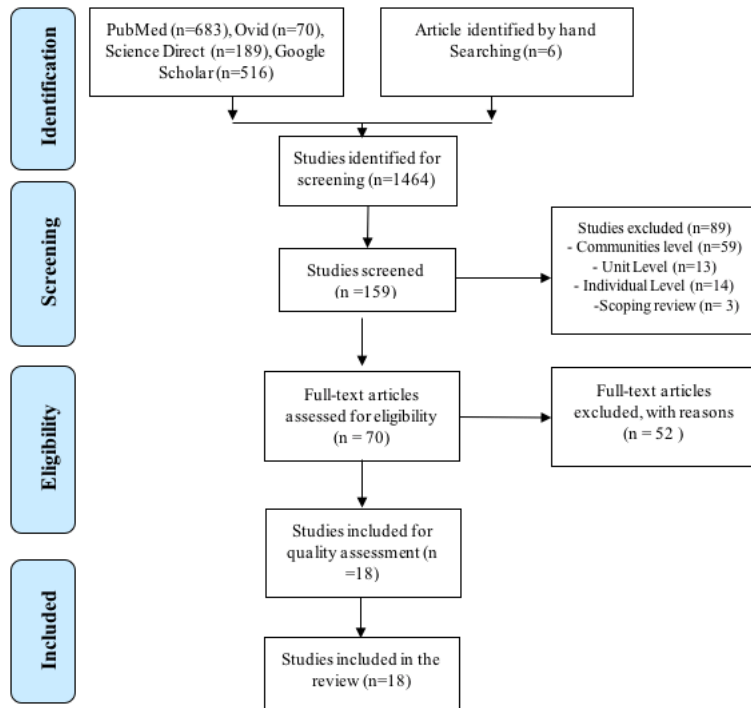


Figure 1. Literature Search Process related to Hospital Organizational Instruments/Framework using PRISMA Method.

Table 1. Literature Review Results

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
1.	Anderson et al., 2020 (19)	All Hazard	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organizations can handle future disruption and opportunities. 2. The organization can monitor all processes within the system and environment. 3. Ability to respond to demands 4. Able to organize knowledge and learn from experiences. 	<ul style="list-style-type: none"> - Situated Resilience - Structural Resilience - Systemic Resilience 	Dynamic	100 % of capacities developed in these articles processes, however, there are no specific items in the instrument to measure those capacities'
2.	Thomas et al., 2020 (20)	All Hazard	<ol style="list-style-type: none"> 1. Organization leader has vision and the ability to communicate the organization's vision. 2. Coordinating efforts among the government and major stakeholders 3. A culture of organizational learning that responds to emergencies 4. Reliable information flows and systems 5. Monitoring that allows for quick detection of shocks and their effects 6. Ensuring the system has enough financial resources and the flexibility to reallocate and add more money. 7. Ensuring the stability of health system funding through countercyclical health financing mechanisms and reserves 8. Purchasing adaptability and finance reallocation to address changing needs 9. Complete health insurance 		Dynamic	69.2 % are processed needing to be resilient organization. However, these instruments are general, not only for hospitals but some indicators could be used at the system level (region).

Continued in page 370 ...

SYSTEMATIC REVIEW OF HOSPITAL RESILIENCE INSTRUMENT

...continuation Table 1. Literature Review Results from page 369

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
			<p>10. Having the right amount and distributing the available material and human resources</p> <p>11. The capability to expand to accommodate an unexpected spike in demand</p> <p>12. A workforce that is inspired and well-supported</p> <p>13. Alternative and adaptable methods of providing care</p>			
3.	WHO (2020) Disaster Hospital Readiness Checklist for COVID-19 (25)	Disaster	Capabilities needed are input-oriented such as human resources, Logistics, and management of supplies, including pharmacies, essential support services, IPC, and laboratory services. The process identified is too specific and related to preparing for disasters such as the Continuity of essential health services and patient care, surge capacity, communication, case management, and surveillance.		Static	100 % of indicators assess input preparation to face a disaster situation.
4.	Assistant Secretary for Preparedness and Response (ASPR) (2020) (26)	Disaster	<p>1. Safety / Infection Control Activities</p> <p>2. Emergency Medical Services Activities</p> <p>Hospital and Health Care Activities</p>		Static	All indicators specific to dealing with the COVID-19 situation
5.	WHO, 2020 Rapid hospital readiness	Disaster	Some inputs capacities identified are Human resources, Infection prevention and control, Occupational		- Static	- 66,7 % of indicators are input aspects in the stage of preparedness for disaster

Continued in page 371...

...continuation Table 1. Literature Review Results from page 370

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
	<p>checklist A module from the suite of health service capacity assessments in the context of the COVID-19 pandemic</p>		<p>health, mental health, and psychosocial support. Some process capacities identified are rapid identification and diagnosis, surge capacity, leadership and incident management system, communication, surveillance and information management, risk communication and community engagement, administration, finance, business continuity, and patient management. The process is specific to facing the pandemic.</p>			
6.	<p>Arab et al., 2019 Developing a Hospital Disaster Risk Management Evaluation Model (27)</p>	<p>Disaster Disaster</p>	<p>Capacities focus on the cycle of disaster management such as prevention and Mitigation, preparedness, response, and recovery. Some inputs capacities identified such structure, a written COVID-19 plan, Occupational Health, Education and Training, facility Communications, Medical Equipment and Supplies, visitor Access & Movement within the Facility, and Healthcare Services/ Surge Capacity</p>		<p>Static</p>	<p>All indicators are specific for disaster preparedness</p>
			<p>Some process capacities identified are management and Leadership, Risk Assessment, planning, Key Performance Result, Identification and Management of Ill Patients</p>			

Continued in page 372...

...continuation Table 1. Literature Review Results from page 371

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
7.	CDC (2020) Disaster Comprehensive Hospital Preparedness Checklist for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (28)	Disaster	-	-	- Static	-All indicators specific to COVID-19 pandemic preparedness
8.	Samsudin et al., 2018 Disaster Preparedness Attributes and Hospital's Resilience in Malaysia (24)	Disaster	Capacity identified related to input factors such as building, Structural, and updated building plans , Critical lifeline system, basic and Medical Laboratory equipment and supplies, internal circulation, emergency management, operational plan standard operating procedures (SOP) and guidelines, hospital safety, and security system Hospital transportation and communication, and human resources.	- Absorptive capacity - Adaptive Capacity - Transformative Capacity - Transform - Recover Better than before - Recover to pre-event state - Recover but more than before - Collapse	- Static	-Input identification to prepare the organization to face disaster
9.	Cimellaro et al., 2018 Factor Analysis to Evaluate Hospital Resilience (29)	Disaster	All capacities regarding disaster preparedness such as hospital safety, cooperation and disaster plan, emergency stockpiles, training and staff, management of logistics, critical care, and recovery.	-	- Static	All indicators regarding disaster preparedness
10.	Olushayo Olu, 2017/ Resilient Health System as Conceptual	Disaster	Capacities identified are mostly about the process such as Leadership and governance, financing, Health Information management, management of medical products,	-	Dynamic	All indicators are processed but not specifically explained how to operationalize in a hospital context as an element of the health system.

Continued in page 373...

...continuation Table 1. Literature Review Results from page 372

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
	Framework for Strengthening Public Health Disaster Risk Management: An African Viewpoint		vaccines, and technologies, management of human Resources, and Service Delivery			
11.	Blanchet et al., 2017/ Governance and Capacity to Manage Resilience of Health of Conflicts Systems: Towards a New Conceptual Framework (22)	pandemic, natural disaster, and armed conflict	1. Knowledge 2. Interdependences 3. Uncertainties 4. Legitimacy	- Absorptive capacity - Adaptive Capacity - Transformative Capacity	- Dynamic	-All indicators focus on governance in the organization to face any disruption. However, items to measure the indicators are not specifically explained.
12.	Samsudin et al., 2017/ Disaster Preparedness Attributes and Hospital Resilience in Malaysia (24)	Disaster	1. Robustness 2. Redundancy 3. Resourcefulness 4. Rapidity	-	- Static	-Focus on disaster preparedness
13.	WHO, 2014/ Strengthening Health Resilience to Climate Change (18)	Climate Change	Some capacities related to input readiness such as health workforce, Technologies and Infrastructures, leadership, and Governance.	- Transform - Recover - Better than before - Recover to	- Static	

Continued in page 374...

SYSTEMATIC REVIEW OF HOSPITAL RESILIENCE INSTRUMENT

...continuation Table 1. Literature Review Results from page 373

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
14.	Kruk et al. (2015) (23)	Ebola	Besides that, process capacities were also identified such as vulnerability Capacity & Adaptation Assessment, Integrated Risk, Monitoring, Early Warning, Research, Management of Environmental determinants of health, Informed Health Programs, Emergency Preparedness and Management, and Health Financing. Those process capacities are specific to Climate Change	pre-event state - Recover but more than before - Collapse	Dynamic	Very broad indicators but focus on process. However, the articles do not mention items to measure those indicators
15.	Zhong et al. 2014 (30)	Disaster	1. Aware 2. Diverse 3. Integrated 4. Self-regulating 5. Adaptive All capacities are related to how medical care, resources, and safety in a disaster context, particularly disaster management mechanisms.	-	Static	All indicators focus on disaster preparedness
16.	Zhong, 2014 Developing Disaster an Evaluation Framework for Hospital Disaster Resilience: Tertiary Hospitals of Shandong Province, China (31)	Disaster Disaster Disaster	Capabilities developed covered preparedness for the recovery phase. All capacities also specific to disaster context such as disaster Leadership and Cooperation, plan, stockpiles and logistics, emergency staff, training, critical care capability, and adaptation and recovery procedure.	- - -	Static	All indicators focus on disaster preparedness All indicators focus on disaster preparedness

Continued in page 375...

..continuation Table 1. Literature Review Results from page 374

No.	Author, Year/ Title	Context	Capacity to Deal with Disturbance	Outcome of Resilience	Perspective	Conclusion
17.	Ardalan et al. (2014) Hospitals Safety from Disasters in I.R.Iran: The Results from Assessment of 224 Hospitals (32)	Disaster	All capabilities identified for disaster context, for input capabilities such as hospital building, electrical system, water supply, fuel storage, ventilation, medical equipment, the committee of hospital disaster, operational plan, contingency plan, and medicine. All this input is categorized by structural, nonstructural, and functional aspects.	-	Static	All indicators focus on disaster preparedness
18.	WHO, 2010 Safe Hospitals in Emergencies and Disasters (33)	Disaster	Capabilities are categorized into structural, non-structural, and function. All capabilities focus on input of the hospital such as site and accessibility, location, structure, architecture elements medical equipment, emergency standard operating, transportation, and human resources. The only process capability is monitoring and evaluation. All capabilities are specific to the disaster context.	-	Static	All indicators focus on disaster preparedness

al. (22), and WHO (18). The level of resilience in Anderson's concept is known as Situated Resilience, Structural Resilience, and Systemic Resilience (19). Situated Resilience includes the ability of resilience to manage unexpected events that occur within a relatively small time scale and scope and are revealed by utilizing resources and practices pre-existing sociotechnical techniques (such as skills, knowledge, tools, and data) to respond to and cope with some disturbance or source of stress—such as a surgical team responding to an unexpected perioperative emergency (19). Structural resilience is the ability of resilience where the redesign of its resources and processes are carried and on a larger time scale and scope such as redesign of SOP (Standard Operational Procedure). Systemic Resilience involves activities focused on completely reformulating the way business resources and practices are managed. This can happen across industries and on a large time scale and scope. Zhong et al. (30) used 4 criteria in assessing the level of resilience known as the 4R Framework, namely Robustness, Redundancy, Resources (Resourcefulness), and Speed (Rapidness). Robustness is the ability of a health facility or health system to withstand certain external shocks and the extent to which healthcare functions can be maintained. Redundancy is defined as the extent to which health facility resources can be substituted to keep the service function running. Resourcefulness is the ability to identify problems, set priorities, and mobilize resources when disasters occur. Meanwhile, Rapidness is the speed (at the right time) of a health facility where the level of its full operational function can be achieved through responsiveness, recovery, and adaptation activities (31). While Blanchet et al. (22) use the terms Absorptive capacity, Adaptive Capacity, and Transformative Capacity. Absorptive capacity is related to the capacity of the health system to continue to provide services at the same level (both quantity, quality, and equity). Even in the face of shock, it can function using the same level of resources and capacity. Adaptive Capacity is the capacity of the health system to provide the same level of health care with fewer and/or different resources, which requires organizational adaptation. Meanwhile, Transformative Capacity describes the ability of the health system to change the function and structure of the health system to respond to a

changing environment (22). Finally, the concept of resilience developed by WHO uses the term outcome resilience, namely transform, recover better than before, recover to pre-event state, recover but worse than before and collapse. These five levels of resilience compare the condition of the system before and after being hit by a shock. Based on perspective analysis, there were 5 articles that were developed to accommodate resilience either as process or dynamic perspective and 13 articles were instruments with a static perspective. However, most instruments with a dynamic perspective were very general for measuring hospitals and systems. Some instruments did not mention specifically the items to measure the indicators.

DISCUSSION

This systematic review aimed to analyze whether existing hospital resilience instruments could be used to measure hospital resilience in a disruption era in the context of the VUCA world. Based on the shocks identified, most of the articles discussed disaster-related shocks. One characteristic of the disruption era is uncertainty which happens all the time. However, most articles discuss the shock based on disaster management cycles. Based on the term stage of shock, there were 4 that do not discuss the stage of shock and 14 that discuss the stage of shock. Judging from the shock stage, only 3 articles discuss the shock cycle, namely the concept of the resilience of Thomas et al. (20), Olu (21), and WHO (2010). There were 2 shock cycles identified, the first was Preparedness of the Health System for Shocks, Shock onset and alert, Shock impact and management, and Recover and Learning. This cycle was adopted from the WHO health resilience framework (2014). The second was the shock cycle with the stages of Disaster Preparedness, Disaster Responses, and Post-Disaster recovery. Finally, 10 articles only discuss the Preparedness stage.

Disruptions are not dealing only with disaster topics. Shaw and Chisholm (34) categorized disruption into three categories such as technology, social context, economy, and political context. In terms of technology, we are faced with Artificial Intelligent and digitalization in

health care. In a social context, we were facing society with high expectations of quality health care and the consumer behavior of patients who have recently shifted in access to health care. They preferred to access the online application to register and maximize some digital health platforms to do a consultation with doctors. They were also more aware of quality. In the economic aspect, disruption in health could be described in the case of inflation that influences health costs such as drugs, medical equipment, etc. From the political point of view, many policies were created by the policymakers that forced hospitals to change their hospital policies. Those disruptions were very dynamic and needed a dynamic perspective of resilience capacity. Based on the findings, the application of the hospital resilience concept is more about the ability to recover during a disaster.

In the context of disaster management, four important phases affect disaster response strategies known as the shock stages, namely the preparedness of the health system to shock, shock onset and alert stages, shock impact, and management stage, and recovery and learning stage (12). Each of these stages requires a different resilience strategy. Based on Table 1 related to the measurement of hospital resilience levels that have been developed by the World Health Organization (WHO), Pan American Health Organization (PAHO), and several researchers in developed countries, the concept of resilience currently focuses more on identifying the resources needed due to direct damage due to disasters such as infrastructure, coordination of emergency services and all aspects of disaster management preparedness (35-37). Even though the preparedness aspect, which mostly prepares input aspects such as the provision of isolation rooms, ventilators, and Intensive Care Units (ICU), for example, does not guarantee that it can solve future problems because the type of shock that a hospital could potentially experience is not only related to disasters but also crisis issues outside of disaster issues requiring good resilience.

The concept of organizational resilience in hospitals that have developed at this time by analyzing input readiness has not been able to accommodate disruptive types outside of disaster issues (16). The organizational resilience

literature in the fields of business and management then begins to fill this gap and focuses on the characteristics of organizations that survive and thrive (37). In recent years, crisis and disaster management have become a major topics for both practitioners and academics. Natural disasters, pandemics, terrorist attacks, economic recessions, and human errors have the potential to become unpredictable threats and threaten the sustainability of the organization (38). The concept of hospital resilience was developed related to Hospital Disaster Resilience (HRD) so that hospitals can provide optimal services in disaster conditions. From a disaster perspective, the concept of resilience is the ability of health services to survive a disaster event, while expanding their medical capacity to respond to a sudden and significant increase in patient demand (1) and then restoring hospital functions to their original state or adapting to new circumstances.

For instance, a lesson learned from the COVID-19 pandemic, hospitals are faced with an unprecedented number of patients who must be hospitalized and require intensive care units (ICUs). According to US Federal Data, nearly half of US hospitals (2 199 out of 4 587) were operating at a capacity of more than 85 % at some point during the peak of the pandemic, between August 2020 and April 2021 (39). In Indonesia, hospital Bed Occupancy Rate (BOR) data also shows that in nine provinces, it has reached a critical level which is above 80 % (40). The hospital struggled to maintain the standard of care with critically ill patients being treated outside the ICU so doctors cannot keep up with providing the care needed due to an increase in the patient-staff ratio. However, this problem was not universal. Some hospitals were reported to be able to accommodate sudden increases in demand, maintain standards of care, and provide high-quality patient care even at a time when COVID-19 cases were soaring (41).

As the pandemic begins to recede in terms of the number of patients hospitalized and requiring critical care, hospitals need to be aware of the possibility of additional spikes. Hospitals must evaluate why some hospitals can maintain effective operations while others struggle. In the management domain, organizational resilience characterizes companies that quickly adapt

in response to existential challenges allowing minimizing the effects of challenges and faster recovery (42). For example, after the terrorist attacks of September 11, 2001, empirical research revealed that airlines with more efficient business models and more stable finances imposed fewer layoffs and regained revenue more quickly than other airlines. The 9/11 recovery and the COVID-19 pandemic are different, but the concept of resilience is important because studying variations in past resilience can inform policies that promote resilience in the future.

Barbash and Jeremy (2021) state that the current concept of hospital resilience does not have to focus on disasters. The concept of hospital resilience from an organizational perspective that focuses on preparedness needs to shift to a more comprehensive concept that can accommodate any disruption other than disasters (42). Some of the changes in health services in the era of disruption according to Shaw and Chisholm (34) are technological changes, for example, cell and gene therapies that offer potential cures but also pose challenges for policymakers and payers (43-47). The growth of Artificial Intelligence (AI) and big data in healthcare have the potential to disrupt the science and economics of drug development and healthcare in several ways (48-50).

In addition to economic changes, various payment models, the subscription-based 'Netflix' type model, and others have also been proposed that have the potential to change the healthcare system (50), and social change, in the conditions of the COVID-19 pandemic, has accelerated the rollout of services that reduce face-to-face interactions in healthcare. For example, video consultations between doctors and patients have been rapidly implemented in Australia for several weeks (51).

Based on the disruptions that exist in this era, hospitals that have resilience capabilities can make it easier for them to consider various solutions to every problem and quickly maneuver when previously planned strategies do not work. The hospital can then quickly and effectively implement new solutions without relying solely on pre-planned solutions that may not be compatible with current problems (42). Resilience is more than just a contingency plan and something that should be practiced at the executive leadership

level. Resilience is a particular way of becoming more aware, and skilled, and is a process that enables organizations to embrace uncertainty and survive and recover from setbacks (52).

In dealing with the disruption of the VUCA environment, different hospitals have different ways of responding in dealing with disruptive conditions. Some organizations can successfully manage resources and continue to grow, and some organizations do not respond well and even collapse. Organizations that have resilience capabilities can adapt to unexpected challenges and have the flexibility to return to carrying out organizational functions as if conditions are normal or even transform for the better. Organizational resilience that can face various obstacles related to policies, economic crises, and changes in market mechanisms (19,53) is more discussed in the concept of organizational resilience in the business and management fields, namely in companies other than the health industry.

Barbash and Jeremy (42) argue that hospitals that have resilience capabilities allow them to consider multiple solutions to any problem and quickly maneuver when previously planned strategies don't work. Hospitals can then quickly and effectively implement new solutions without relying solely on pre-planned solutions that may not fit the current problem. Hospitals can be resilient even if they are not prepared and can also be well prepared but not resilient. This distinguishes the preparedness aspect of a disaster which is only useful during disasters and pandemics, factors that lead to hospital resilience tend to favor high-quality care during routine operations.

CONCLUSION

Hospital resilience allows hospitals to adapt to expected and unexpected situations. Hospital organizations are characterized by high-complexity activities and are very dynamic. Dynamic situations are reflected as disruptions in an organization that require resilience capacity that allows the hospital to measure its resilience level. The established hospital instrument developed are not fit to tackle challenges in

the disruption era which is characterized by volatility, uncertainty, complexity, and ambiguity situation. However, this review shows that most of the articles that discuss hospital resilience instruments are used to measure hospital resilience in the context of disaster. For further studies, there is a need to develop a hospital resilience indicator that can measure a hospital's capacity in dealing with a dynamic situation in the disruption era. Therefore, research to identify which organizational elements are most important for driving hospital resilience and a more nuanced understanding of what it means to be a resilient hospital will provide new strategies for creating resilience ahead of the next disruption.

Competing interests

The authors declare no conflict of interest

Acknowledgements

Funding sources: this research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- Mosadeghrad AM. Factors affecting medical service quality. *Iran J Public Health*. 2014;43(2):210-220.
- Kaivo-Oja JRL, Lauraeus IT. The VUCA approach as a solution concept to corporate foresight challenges and global technological disruption. *Foresight*. 2018;20(1):27-49.
- Ramakrishnan R. Leading in a VUCA World. *Ushus-Journal Bus Manag*. 2021;20(1):89-111.
- Nagawa H. Risk management in hospitals. *Japan Med Assoc J*. 2006;49(5-6):233-234.
- Youngberg BJ. *Principles of Risk Management and Patient Safety*. United States of America: Michael Brown; 2011;502.
- Hill G. What is risk management? *Int J Risk Saf Med*. 1991;2(2-3):83-90.
- Campbell RJ, Dylan B. *Change Management in Health Care*. 2008;27(1):23-39.
- AL-Abri R. Managing change in health care. *Oman Med J*. 2007;22(3):46-47.
- Efstathiou P, Gogosis K, Papafragkaki D, Manwliidou Z. *Crisis Management in the Health Sector: Qualities and characteristics of health crisis managers*. *Int J Caring Sci*. 2009;2(3):105-107.
- Marcus LJ, McNulty EJ. *The Knowns and Unknowns of Health Care Meta-Leadership*. The President and Fellows of Harvard College. 2019:1-5.
- NEJM Catalyst. *What Is Risk Management in Healthcare?* *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery Journal*. 2018. *What Is Risk Management in Healthcare?* Available from: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.18.0197>
- Fridell M, Edwin S, Schreeb J von, Dell D, J S. Health system resilience: what are we talking about? A scoping review mapping characteristics and keywords. *Int J Heal Policy Manag*. 2020;9(1):6-16.
- Nations U. *International Strategy for Disaster Reduction Hyogo Framework for Action 2005-2015: Building the Resilience of Nations and Communities to Disasters*. Geneva, Switzerland: United Nations; 2007.
- Nations U. *Sendai Framework for Disaster Risk Reduction 2015-2030*. Switzerland; 2015.
- Iflaifel M, Lim RH, Ryan K, Crowley C. *Resilient Health Care: A systematic review of conceptualisations, study methods and factors that develop resilience*. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1-21.
- Lee A V., Vargo J, Seville E. *Developing a Tool to Measure and Compare Organizations' Resilience*. *Nat Hazards Rev*. 2013;14(1):29-41.
- Hillmann J, Guenther E. *Organizational Resilience: A Valuable Construct for Management Research?* *Int J Manag Rev*. 2021;23(1):7-44.
- World Health Organization. *Strengthening Health Resilience to Climate Change*. Switzerland; 2014.
- Anderson JE, Ross AJ, Macrae C, Wiig S. *Defining adaptive capacity in healthcare: A new framework for researching resilient performance*. *Appl Ergon*. 2020;87(January):103111.
- Thomas S, Sagan A, Larkin J, Cylus J, Figueras J, Karanikolos M. *Strengthening health systems resilience, Key concepts, and strategies*. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe. 2020:1-33.
- Olu O. *Resilient Health System As Conceptual Framework for Strengthening Public Health Disaster Risk Management: An African Viewpoint*. *Front Public Heal*. 2017;5:253.
- Blanchet K, Nam SL, Ramalingam B, Pozo-Martin F. *Governance and capacity to manage resilience of health systems: Towards a new conceptual framework*. *Int J Heal Policy Manag*. 2017;6(8):431-435.
- Kruk ME, Myers M, Varpilah ST, Dahn BT. *What is a resilient health system? Lessons from Ebola*. *Lancet*. 2015;385(9980):1910-1912.
- Samsuddin NM, Takim R, Nawawi AH, Syed

SYSTEMATIC REVIEW OF HOSPITAL RESILIENCE INSTRUMENT

- Alwee SNA. Disaster Preparedness Attributes and Hospital's Resilience in Malaysia. *Procedia Eng.* 2018;212(2017):371-378.
25. WHO. Rapid Hospital Readiness Checklist: A Module From The Suite Of Health Service Capacity Assessments In The Context Of The COVID-19 Pandemic. World Health Organisation (WHO). Switzerland: World Health Organization; 2020:1-19.
 26. ASPR. COVID-19 Healthcare Planning Checklist. USA: Department of Health and Human Service. 2020:1-11.
 27. Arab MA, Khankeh HR, Mosadeghrad AM, Farrokhi M. Developing a hospital disaster risk management evaluation model. *Risk Manag Health Policy.* 2019;12:287-296.
 28. CDC. Comprehensive Hospital Preparedness Checklist for Coronavirus Disease 2019. CDC Guidelines. USA: U.S. Department of Health and Human Service. 2020;1-11.
 29. Cimellaro GP, Malavisi M, Mahin S. Factor Analysis to Evaluate Hospital Resilience. *ASCE-ASME J Risk Uncertain Eng Syst Part A Civ Eng.* 2018;4(1):04018002.
 30. Zhong S, Hou XY, Zang YL, Fitzgerald G. Disaster resilience in tertiary hospitals: A cross-sectional survey in Shandong Province, China. *BMC Health Serv Res.* 2014;14.
 31. Zhong S. Developing an evaluation framework for hospital disaster resilience: Tertiary hospitals of Shandong province, China. China: Queensland University of Technology. 2014:1-251.
 32. Ardalan A, Kandi M, Telebian MT, Khankeh H, Masoumi G, Mohammadi R, et al. Hospitals Safety from Disasters in I.R. Iran: The Results from Assessment of 224 Hospitals. *PloS Curr.* 2014; 6: ecurrents.dis.8297b528bd45975bc6291804747ee5db.
 33. Organization WH. Safe Hospitals in Emergencies and Disasters. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2010:1-45.
 34. Shaw B, Chisholm O. Creeping Through the Backdoor: Disruption in Medicine and Health. *Front Pharmacol.* 2020;11:1-7.
 35. Zhang Y, Sun Z, Latour JM, Hu B, Qian J. Hospital response to the COVID-19 outbreak: The experience in Shanghai, China. *J Adv Nurs.* 2020;76(7):1483-1485.
 36. Shen Y, Cui Y, Li N, Tian C, Chen M, Zhang YW. Emergency Responses to Covid-19 Outbreak: Experiences and Lessons from a General Hospital in Nanjing, China. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(6):810-819.
 37. Corey CM, Deitch EA. Factors affecting business recovery immediately after Hurricane Katrina. *J Contingencies Cris Manag.* 2011;19(3):169-181.
 38. Xiao L, Cao H. Organizational Resilience : The Theoretical Model and Research Implication. In: *ITM Web of Conferences.* 2017.p.1-4.
 39. CDC. Current Hospital Capacity Estimates – Snapshot. NHSN. 2021;2020-2.
 40. Boto A, Bisara D. BOR di 9 Provinsi Kritis, Banten Terparah. *Berita Satu.com.* 2021:1-4.
 41. Deepa Kumaraiah, Natalie Yip, Natalia Ivascu LH. Innovative ICU Physician Care Models: Covid-19 Pandemic at New York- Presbyterian. *NEJM Catal.* 2020;(April 28):1-6.
 42. Ian J. Barbash, MD, MS; Jeremy M. Kahn, MD M. Fostering Hospital Resilience—Lessons From COVID-19. *JAMA- J Am Med Assoc.* 2021;15213:7-8.
 43. Schaffer SK, Messner D, Mestre-Ferrandiz J, Tambor E, Towse A. Paying for Cures: Perspectives on Solutions to the “Affordability Issue.” *Value Heal.* 2018;21(3):276-279.
 44. Anguela XM, High KA. Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annual Review of Medicine. Annu Rev Med.* 2019;70:29.
 45. Faulkner E, Spinner DS, Ringo M, Carroll M. Are Global Health Systems Ready for Transformative Therapies? *Value Heal.* 2019;22(6):627-641.
 46. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, von der Schulenburg JMG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Heal Econ.* 2019;20(3):427-438.
 47. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(8):577-591.
 48. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56.
 49. Joshi A, Sparks R, McHugh J, Karimi S, Paris C, MacIntyre CR. Harnessing Tweets for Early Detection of an Acute Disease Event. *Epidemiology.* 2020;31(1):90-97.
 50. Moon S, Erickson E. Brazil's Fight against Hepatitis C — Universalism, Local Production, and Patents. *N Engl J Med.* 2019;380(7):605-607.
 51. Greenhalgh T, Wherton J, Shaw S, Morrison C. Video consultations for COVID-19. *BMJ.* 2020;368:1-2.
 52. Global P. Resiliency Ethos : Embracing Uncertainty. *Partners Global.* 2020:1-5.
 53. Chen R, Xie Y, Liu Y. Defining, conceptualizing, and measuring organizational resilience: A multiple case study. *Sustain.* 2021;13(5):1-24.

La disbiosis en la aparición y progresión de la periodontitis: una revisión de la literatura

Dysbiosis in the onset and progression of periodontitis: A literature review

Cynthia Jazmín Herrera-Cruz^{1a}, Carlo Eduardo Medina-Solís^{2b,c}, América Patricia Pontigo-Loyola^{3b}, José de Jesús Navarrete-Hernández^{4b}, Blanca Silvia González-López^{5c}, Gladys Acuña-González^{6d}, María de Lourdes Márquez-Corona^{7b}

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es abordar la importancia de los conceptos actuales del proceso salud-enfermedad y las implicaciones de una disbiosis en el microbioma oral para la aparición y progresión de la periodontitis. El creciente avance en el área de la epigenética lleva a otorgar un protagonismo a los microorganismos, especialmente aquellos causantes de enfermedades progresivas. La cavidad oral es un complejo anatómico ideal para el desarrollo de microorganismos patógenos, que darán lugar a procesos de enfermedades bucales. Las bacterias de la boca se encuentran en un estado simbiótico cohabitando en un equilibrio constante. Cuando existe una disrupción entre esa homeostasis, se genera un proceso de disbiosis, donde los microorganismos patógenos toman

*el control y dan origen al surgimiento de diversas patologías orales como la enfermedad periodontal. Las enfermedades periodontales son consideradas como enfermedades crónicas inflamatorias, iniciadas por bacterias patógenas, que generan daños en los tejidos de inserción del diente. La composición cualitativa del microbiota oral está asociada con el estado de salud del huésped, el periodonto se mantiene sano, en gran parte debido a los numerosos mecanismos de protección del huésped y la simbiosis de las bacterias comensales. Sin embargo, algunas bacterias patógenas, como las que forman parte del complejo rojo (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*), evaden el sistema inmune y ocasionan una respuesta inmune, lo que ocasiona la disbiosis franca patogénica e hiperinflamación. El profesional de la salud debe conocer los procesos de disbiosis, esto permitirá tener enfoques terapéuticos más precisos, para solucionar y prevenir problemas relacionados con la salud bucal.*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.14>

ORCID: 0000-0003-1571-4076¹

ORCID: 0000-0002-1410-9491²

ORCID: 0000-0001-5336-1705³

ORCID: 0000-0002-7923-8737⁴

ORCID: 0000-0002-4537-217X⁵

ORCID: 0000-0002-7739-2001⁶

ORCID: 0000-0001-8313-1169⁷

^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.

^bÁrea Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México.

Recibido: 16 de diciembre 2022

Aceptado: 12 de mayo 2023

Palabras clave: *Disbiosis, microbioma, microbiota, enfermedad periodontal, periodontitis.*

^cCentro de Investigación y Estudios Avanzados “Dr. Keisaburo Miyata” de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México.

^dFacultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de Campeche. Campeche, México.

Correspondencia: Dra. María de Lourdes Márquez-Corona
Área Académica de Odontología del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca, México. E-mail: lmarquez@uaeh.edu.mx
Dr. Carlo Eduardo Medina Solís
E-mail: cemedinas@yahoo.com

SUMMARY

*The objective of this work is to address the importance of current concepts of the health-disease process and the implications of dysbiosis in the oral microbiome for the appearance and progression of periodontitis. The growing progress in the area of epigenetics leads to giving prominence to microorganisms, especially those that cause progressive diseases. The oral cavity is an ideal anatomical complex for the development of pathogenic microorganisms, which will give rise to oral disease processes. The bacteria in the mouth are in a symbiotic state cohabiting in a constant balance. When there is a disruption in this homeostasis, a process of dysbiosis is generated, where pathogenic microorganisms take control and give rise to the emergence of various oral pathologies such as periodontal disease. Periodontal diseases are considered chronic inflammatory diseases, initiated by pathogenic bacteria, causing damage to the tooth attachment tissues. The qualitative composition of the oral microbiota is associated with the state of health of the host, the periodontium remains healthy, largely due to the numerous protective mechanisms of the host and the symbiosis of commensal bacteria. However, some pathogenic bacteria, such as those that are part of the red complex (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, and *Treponema denticola*), evade the immune system and elicit an immune response, resulting in frank pathogenic dysbiosis and hyperinflammation. The health professional must know the processes of dysbiosis, this will allow more precise therapeutic approaches to solve and prevent problems related to oral health.*

Keywords: *Dysbiosis, microbiome, microbiota, periodontal disease, periodontitis.*

INTRODUCCIÓN

La inflamación sistémica como respuesta a una disbiosis del microbioma oral, es la principal característica de la periodontitis. Las enfermedades periodontales son consideradas como enfermedades crónicas inflamatorias, iniciadas por bacterias patógenas, que generan daños en los tejidos de inserción del diente, provocando clínicamente bolsas periodontales (1). En la cavidad oral existen diversas poblaciones bacterianas, se reconocen al menos 700 especies de microorganismos, la supervivencia de estas bacterias es propiciada por las condiciones

propias de la boca; humedad, temperatura, pH y nutrientes adecuados para el crecimiento de las mismas además de que la humedad favorece la formación de biopelícula, el intercambio de iones y nutrientes (2). La formación de la microbiota en el ser humano se desarrolla a partir de los primeros minutos de vida, existen diversos factores que pueden modificar esta microbiota, tales como la edad, la dieta, alguna enfermedad sistémica, hábitos y calidad de vida del individuo, incluso la etnia y raza; respecto a esto existen fundamentos en donde se determina que la genética y el origen étnico del individuo tiene un rol importante en las diferentes especies encontradas en la composición de la microbiota oral, tal es el caso de la *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* observada en mayor medida en algunas regiones geográficas, o como *P. gingivalis* y *Peptostreptococcus anaerobius* se han relacionado a pacientes afroamericanos en presencia de periodontitis. En pacientes caucásicos, *Fusobacterium nucleatum* es la especie más frecuente. Para el caso de Latinoamérica, asiáticos y americanos se ha encontrado a más de un periodontopatógeno, entre ellos *P. Fusobacterium gingivalis*, *Tannerella forsythia* *Treponema denticola* (3). Todas estas bacterias se encuentran en un estado simbiótico en el ser humano, cohabitando en un equilibrio constante, entre las especies de microorganismos y el sistema inmune del ser humano. Cuando existe una disrupción entre esa homeostasis natural, se genera un proceso de disbiosis, donde los microorganismos patógenos toman el control y esto da origen al surgimiento de diversas patologías orales (4).

El microbioma oral

Los avances en la genética molecular y la epigenética, ha resultado en el descubrimiento de nuevos biotipos bacterianos, además de un análisis más certero de la comunidad bacteriana alojada en la cavidad bucal en relación con su interacción, familias y subgéneros de las mismas, generando así una base de información para el microbioma oral (5,6). Para entender el funcionamiento del microbioma oral, es necesario conocerlo en salud, además de comprender los cambios que conllevan a las enfermedades más comunes como la caries

dental y la enfermedad periodontal. Los expertos en el campo creen que, para la comprensión de los procesos de salud y enfermedad en el ser humano, esto no sería posible sin la integración total del microbioma *vs* el individuo (7). El término microbioma fue utilizado por primera vez por Joshua Lederberg con el fin de referirse a una población de comensales simbióticos y microorganismos patógenos que sobreviven en el ser humano, y que no han sido tomados en cuenta para los procesos de salud-enfermedad (8). El microbioma oral fue observado por primera vez por el holandés Antony van Leeuwenhoek, usando un microscopio construido por el mismo, donde informó a la Royal Society británica, respecto a las diversas formas de microbios encontradas en la placa dentobacteriana que se encontraba en las superficies de los dientes. Los microorganismos que residen en la cavidad oral forman una “microflora oral” o también llamada “microbiota oral”, estos microbiomas son los encargados de formar el biofilm o biopelícula dental depositada en su mayoría en el tercio cervical del diente, además de contribuir con diversos problemas bucodentales en encías y en los dientes (9). El microbioma humano principalmente se distribuye por los distintos compartimentos del cuerpo, es muy diverso y variable en cada individuo, la mayor diversidad se observa en el tracto gastrointestinal y en la cavidad oral, la relación del microbioma y el huésped siempre será dinámica, aunque está influida por múltiples aspectos externos del individuo que pueden lograr un desequilibrio en el ecosistema, llamada “disbiosis” (10). La disbiosis microbiana puede producirse debido a ciertas enfermedades locales y sistémicas del huésped resultando en un cambio gradual hacia bacterias con perfiles específicos (4). Si bien se piensa que la preservación bucal consiste únicamente en la preservación de los dientes el mayor tiempo posible, esto es más complejo, las comunidades de microorganismos que habitan activan diversos procesos, aún no se conoce en específico cual es la bacteria responsable, por ahora el estudio se centra en las poblaciones microbianas causantes de desequilibrios; al comprender los complejos bacterianos será posible generar herramientas en donde el profesional de salud pueda mejorar el diagnóstico y tratamiento de éstas enfermedades en una etapa temprana, evitando la progresión y el daño que generan en el individuo (7,11).

La enfermedad periodontal y el microbioma oral

La enfermedad periodontal (EP) es considerada como una de las principales causas de pérdida de dientes en los adultos (12). Se puede también definir como un conjunto de alteraciones infecciosas e inflamatorias que afectan principalmente a las estructuras de soporte del diente (13,14). El inicio de la EP hace referencia a un cúmulo de bacterias que integran la placa bacteriana, actualmente llamado “biofilm” o biopelícula, estos microorganismos se depositan en la parte cervical de los dientes. Por lo anterior se dice que la destrucción del periodonto sucede de manera paulatina (2). El periodonto (peri- alrededor de / odontos – dientes), está conformado por los siguientes tejidos; encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar. Su función primordial es unir al diente (15).

La condición natural de la respuesta del huésped, hacia la agresión de los agentes microbianos es lo que establece la expresión y progresión de la EP, dicha respuesta puede modificarse de acuerdo al estado de salud general del huésped (16). Se conoce que la extensión de las enfermedades periodontales, se asocian a factores agregados como la genética, estado inmunológico, alteraciones hormonales, y enfermedades sistémicas, todos estos factores en conjunto pueden desencadenar la presencia de inflamación y destrucción periodontal (17). Además, recientemente se han estudiado diversos mecanismos inmunológicos y genéticos que han sido identificados como modificadores del microbioma así como factores ambientales a los que está expuesto el huésped; incluyendo datos como la dieta y el estilo de vida, considerados en los últimos años como determinantes para la progresión de las EP a formas más graves como la periodontitis (18). Como repercusión, el microbioma alterado facilita un estado de inflamación persistente que contribuye no solamente al desarrollo de la EP sino también a enfermedades tan variadas como asma, alergias diversas, obesidad, diabetes, cáncer, depresión, autismo, artritis, cardiopatías, entre otras (10). Desde los años 1950, la microbiota de la EP ha sido estudiado con diversas técnicas de cultivo celular, con el fin de definir las especies microbianas críticas presentes en el inicio y progresión de la enfermedad. Dichos microorganismos fueron descritos, asignando colores en “complejos

bacterianos” por Sigmund Socransky, donde *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* (anteriormente *Bacteroides forsythus*) y *Treponema denticola* fueron considerados como los microorganismos cultivables que más se asociaban con la periodontitis (5,19).

Disbiosis microbiana para la aparición de la periodontitis

En diversos estudios se conoce que el microbioma oral en individuos sanos se mantiene en un equilibrio constante, y por lo general el ambiente no se considera patógeno, sin embargo, en algunos casos este puede volverse dañino y contribuir a la aparición de enfermedades orales, tal es el caso de la periodontitis (20). Dentro de las principales enfermedades bucales, se encuentran a la caries y la EP, como las más prevalentes a nivel mundial, por lo que son consideradas uno de los problemas más grandes y con mayor impacto económico en los sectores de salud pública (21). La periodontitis es la representación más común de la EP, las características principales de la periodontitis es la pérdida progresiva de los tejidos de soporte, generando niveles de inserción mayor a 3mm, y una marcada disminución de la cresta ósea (22,23). La boca alberga en su interior, al segundo grupo microbiano más grande del cuerpo, con más de 700 especies diversas identificadas que colonizan las superficies duras de los órganos dentales, y a su vez tejidos blandos de la mucosa oral. Cabe destacar que, a pesar de la existencia de variaciones en relación con el área geográfica, etnia o raza, las principales bacterias encontradas en el proceso de periodontitis son, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*. Siendo la *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* las más patógenas. El complicado equilibrio que existe entre estas especies bacterianas influye en el estado saludable (simbiosis) o a un estado asociado a enfermedad (disbiosis) (24,25).

En principio, la composición cualitativa de la microbiota oral está asociada con el estado de salud del huésped, el periodonto se mantiene sano, en gran parte debido a los numerosos mecanismos de protección del huésped que

operan en la cavidad oral y la simbiosis de las bacterias comensales que inducen una respuesta inmune proporcionada a la biomasa escasa, resolviendo la inflamación. Sin embargo, algunas bacterias patógenas, como las que forman parte del complejo rojo (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*), evaden el sistema inmune y se ocasiona una respuesta inmune desregulada a causa de los factores de virulencia y los patrones moleculares asociados a daño, lo que ocasiona la disbiosis franca patogénica e hiperinflamación por la alteración de procesos como estrés oxidativo, secreción de citocinas proinflamatorias, prostaglandinas y metaloproteinasas, eso provoca fallo en la resolución de la inflamación y la pérdida de la homeóstasis, lo que conlleva un daño al tejido conectivo, el hueso y la periodontitis (26-28).

El papel que juegan la comunidad de la biopelícula polimicrobiana y la perpetuidad del proceso inflamatorio es de vital importancia (29-32). Por lo que la identificación y clasificación bacteriana es importante para definir el microbiota en pacientes sanos y/o enfermos, lo que ayudará a instaurar un tratamiento adecuado (33). Dentro de las bacterias odontopatógenas involucradas en la periodontitis, se encuentra *Porphyromonas gingivalis*, que orquesta el desarrollo de la enfermedad periodontal convirtiendo una comunidad microbiana benigna en una disbiótica (34). Desafortunadamente, algunas de esas especies bacterianas Gram negativas, anaeróbicas subgingivales, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, son resistentes a algunos antibióticos como la clindamicina (32-35). Por ello, la eliminación mecánica habitual de todos los depósitos bacterianos de las superficies bucales no descamativas es un requisito fundamental para prevenir enfermedades (36).

CONCLUSIÓN

El ser humano vive en un constante ambiente simbiótico, donde se establecen relaciones entre los organismos que cohabitan dicho ambiente, en el caso de la cavidad oral, la relación entre huésped y hospedador es un proceso que, durante años de evolución y convivencia entre las diferentes

especies, esta convivencia entre microorganismos ha sido tema de investigación con el fin de comprender la interacción, la reproducción y los procesos patológicos relacionados a dichas relaciones. Para la OMS (Organización Mundial de la Salud) la salud bucodental evidentemente va más allá de tener “dientes sanos” (26). La salud bucodental se relaciona con la salud y bienestar de los individuos en general, partiendo de la comprensión de procesos de salud a enfermedad, reconociendo que son un desequilibrio producido dentro del huésped susceptible a una biopelícula bacteriana específica (agente causal), así como factores de riesgo locales y sistémicos que generan un ambiente ideal para el progreso de algunas enfermedades. El profesional de la salud debe de estar inmerso en los nuevos conceptos que engloban los procesos de disbiosis, donde principalmente se determinan a los agentes patógenos y a los simbióticos, esto permitirá en un futuro tener enfoques terapéuticos y científicos más precisos al padecimiento, para así solucionar, prevenir y evitar problemas relacionados con la salud bucal.

Declaraciones

Aprobación ética

Para la realización del proyecto no fue necesaria su aprobación por parte de un Comité de Investigación y Ética.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés con respecto al trabajo presentado. Ninguno de los autores ha tenido apoyo de subvenciones institucionales, privadas o corporativas para el trabajo del manuscrito.

Fondos

Este trabajo fue parcialmente apoyado por una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) al autor principal.

REFERENCIAS

1. Helmi MF, Huang H, Goodson JM, Hasturk H, Tavares M, Natto ZS. Prevalence of periodontitis and alveolar bone loss in a patient population at Harvard School of Dental Medicine. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):254.
2. Hurtado Camarena A, Anaya Y, Montaña Pérez L, Armando J, Mendoza L. Bacterias asociadas a enfermedades periodontales Oral. 2016;17(54):1374-1378.
3. Zhang Y, Wang X, Li H, Ni C, Du Z, Yan F. Human oral microbiota and its modulation for oral health. *Biomed Pharmacoth*. 2018;99:883-893.
4. Thomas C, Minty M, Vinel A, Canceill T, Loubières P, Burcelin R, et al. Oral Microbiota: A Major Player in the Diagnosis of Systemic Diseases. *Diagnostics*. 2021;11(8):1376.
5. Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Letters*. 2014;162(2):22-38.
6. Sampaio-Maia B, Caldas IM, Pereira ML, Pérez-Mongiovi D, Araujo R. The Oral Microbiome in Health and Its Implication in Oral and Systemic Diseases. *Adv Appl Microbiol*. 2016;97:171-210.
7. Mosaddad SA, Tahmasebi E, Yazdani A, Rezvani MB, Seifalian A, Yazdani M, Tebyanian H. Oral microbial biofilms: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(11):2005-2019.
8. Lederberg J, McCray AT. ‘Ome Sweet ‘Omics - A Genealogical Treasury of Words. *Genealogical Treasury of Words Scientist*. 2001;15(7):8.
9. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci*. 2017;59(2):201-206.
10. Chimenos-Küstner E, Giovannoni ML, Schemel-Suárez M. Disbiosis como factor determinante de enfermedad oral y sistémica: importancia del microbioma. *Med Clín*. 2017;149(7):305-309.
11. Baker JL, Bor B, Agnello M, Shi W, He X. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends in Microbiology*. 2017;25(5):362-374.
12. Pérez-Sastré MA, Valdés J, Ortiz-Hernández L. Clinical characteristics, and severity of COVID-19 among Mexican adults. *Gac Med Mex*. 2020;156(5):373-381.
13. Girano Castaños J, Robello Malatto J. Relación entre obesidad y enfermedad periodontal: revisión de la literatura. *Horiz Med*. 2020;20(3):e1081.
14. Solís D, Pérez I, García A. Mecanismos inflamatorios en la destrucción periodontal. *Rev Odont Mex*. 2020;(3):23.

15. Könönen E, Gursoy M, Gursoy UK. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tiss. *J Clin Med*. 2019;8(8):1135.
16. Mur N, García C, Castellanos M, Sexto N, Méndez C, Gamio W. La influencia de la obesidad y la aterosclerosis en la etiología y patogenia de las enfermedades periodontales. *Med Sur*. 2017;15:93-106.
17. Valdés G, Pimentel B, García C. Chronic inflammatory periodontal disease in obese adult patients. *Med Cent*. 2017;21(4):335-338.
18. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and the Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11.
19. Teles F, Collman RG, Mominkhan D, Wang Y. Viruses, periodontitis, and comorbidities. *Periodontology* 2000. 2022;89(1):190-206.
20. Matsha TE, Prince Y, Davids S, Chikte U, Erasmus RT, Kengne AP, et al. Oral Microbiome Signatures in Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *J Dent Res*. 2020;99(6):658-665.
21. Martu M, Maftai G, Sufaru I, Jelihovschi I, Luchian I, Hurjui L, et al. COVID-19 and periodontal disease etiopathogenic and clinical implications. *Rom J Oral Rehabil*. 2021;12(4):116-124.
22. Cárdenas-Valenzuela P, Guzmán-Gastelum DA, Valera-González E, Cuevas-González JC, Zambrano-Galván G, García-Calderón AG. Principales Criterios de Diagnóstico de la Nueva Clasificación de Enfermedades y Condiciones Periodontales. *Int J Odontostomat*. 2021;15(1):175-180.
23. Kwon T, Lamster IB, Levin L. Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 2021:462-476.
24. Northridge M, Kumar A, Kaur R. Disparities in Access to Oral Health Care. *Ann Rev Public Heal*. 2020;41:513-535.
25. Suzuki Y, Kikuchi T, Goto H, Takayanagi Y, Kawamura S, Sawada N, et al. *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae Induce Osteoclastogenesis via Toll-like Receptors in RAW264 Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15293.
26. Pardo RFF, Hernández LJ. Enfermedad periodontal: enfoques epidemiológicos para su análisis como problema de salud pública. *Rev Salud Públ*. 2018;20(2):258-264.
27. Darveau RP. Periodontitis: A polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481-490.
28. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, Marsh PD, Meuric V, Pedersen AM, et al. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657-666.
29. Van der Velden U. What exactly distinguishes aggressive from chronic periodontitis: Is it mainly a difference in the degree of bacterial invasiveness? *Periodontol*. 2000. 2017;75(1):24-44.
30. 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.
31. Deng ZL, Sztajer H, Jarek M, Bhujji S, Wagner-Döbler I. Transcriptome profiles of key oral microbes in periodontal pocket compared to single laboratory culture reflect synergistic interactions. *Front Microbiol*. 2018;9:124.
32. López-Pérez R, Aguilar L, Giménez MJ. Management of odontogenic infection of pulpal and periodontal origin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(2):E154-E159.
33. Yoshimasu Y, Ikeda N, Sakai A, Yagi S, Hirayama Y, Morinaga S et al. Rapid bactericidal action of propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res*. 2018;97(8):928-300.
34. Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone pathogen hypothesis. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(10):717-725.
35. Ardila CM, Vivares-Builes AM. Antibiotic Resistance in Patients with Peri-Implantitis: A Systematic Scoping Review. *Internatl J Environmental Res Public Health*. 2022:15609.
36. Listgarten MA, Wong MY, Lai CH. Detection of *Actinobacillus actinomycetecomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* in an *A. actinomycetecomitans*-positive patient population. *J Periodontol*. 1995;66(2):158-164.

Cryptococcal Meningoencephalitis in HIV/AIDS Patient Coinfected with Tuberculosis. Case Report

Meningoencefalitis criptocócica en paciente VIH/SIDA coinfectado con tuberculosis. Reporte de un caso

Hendy Wirantara^{1a*}, Musofa Rusli^{2a,b}, Muhammad Vitanata Arfijanto^{3a,b},
Bramantono Bramantono^{4a,b}

SUMMARY

Cryptococcal meningitis is an inflammation of the meninges due to Cryptococcus fungal infection which commonly invades people living with immunodeficiency virus (PLHIV) with impaired immunity. The disease has a high mortality rate and is frequently misdiagnosed in the early stages due to vague symptoms. This case report aimed to provide information regarding the diagnosis and management of cryptococcal meningoencephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and tuberculosis. We reported a case of a 34-year-old woman that complained of headache and fever for the last month. There were also oral white patches in the last two weeks. The patient was diagnosed with lung tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) in February 2021, but the TB was just being treated in the last two months, and HIV in the

last two weeks. Head CT scan with contrast showed meningoencephalitis, brain edema, left frontal, left ethmoidal, left and right maxillary, and left sphenoid sinusitis. On the 9th day of hospitalization, the patient had seizures. Analysis of the cerebrospinal fluid culture revealed Cryptococcus neoformans. The patient's comorbidities were leucopenia, hypoalbuminemia, pneumonia, and brain edema which led to a poor prognosis. On the 10th day, the seizures relapsed, followed by drastically reduced SpO₂ and death. Septic shock and multiorgan failure were considered the cause of death in the case. This case highlights the importance of early diagnosis and management to avoid unfavorable outcomes.

Keywords: *Human immunodeficiency virus, tuberculosis, Cryptococcus neoformans, meningoencephalitis.*

RESUMEN

La meningitis criptocócica es una inflamación de las meninges debido a la infección por hongos Cryptococcus que comúnmente invade a las personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.15>

ORCID ID: 0000-0003-0350-7993¹

ORCID ID: 0000-0003-4510-755X³

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga - Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, East Java, 60285, Indonesia

²Tropical and Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga - Dr.

Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, East Java, 60285, Indonesia

*Correspondence: Hendy Wirantara
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Airlangga - Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya, East Java, 60285, Indonesia
E-mail: hendywirantara@gmail.com

Recibido: 8 de noviembre 2022

Aceptado: 19 de abril 2023

(PVVIH) con inmunidad disminuida. La enfermedad tiene una alta tasa de mortalidad y con frecuencia se diagnostica erróneamente en las primeras etapas debido a síntomas vagos. Este reporte de caso tuvo como objetivo brindar información sobre el diagnóstico y manejo de la meningoencefalitis criptocócica en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y tuberculosis. Presentamos el caso de una mujer de 34 años que consulta hace un mes por cefalea y fiebre. También presentó parches orales blancos en las últimas dos semanas. El paciente fue diagnosticado con tuberculosis (TB) pulmonar y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en febrero de 2021, pero la TB solo estaba siendo tratada en los últimos dos meses y el VIH en las últimas dos semanas. La tomografía computarizada con contraste de la cabeza mostró meningoencefalitis, edema cerebral, sinusitis frontal izquierda, etmoidal izquierda, maxilar izquierdo y derecho, y esfénoides izquierdo. Al noveno día de hospitalización, el paciente presentó convulsiones. El análisis del cultivo de líquido cefalorraquídeo reveló *Cryptococcus neoformans*. Las comorbilidades del paciente fueron leucopenia, hipoalbuminemia, neumonía y edema cerebral, lo que conllevó a un mal pronóstico. En el décimo día, las convulsiones recayeron, seguidas de una reducción drástica de la SpO_2 y la muerte. El choque séptico y la falla multiorgánica se consideraron la causa de la muerte en el caso. Este caso destaca la importancia del diagnóstico y manejo temprano para evitar el desenlace desfavorable.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana, tuberculosis, *Cryptococcus neoformans*, meningoencefalitis.

INTRODUCTION

The most common fungal infection of the nervous system among people with human immunodeficiency virus (PLHIV) is cryptococcosis, caused by *Cryptococcus* fungi, and is associated with CD4 cell depletion (1-3). The fungal infection could develop space-occupying lesions (SOL), meningitis, or meningoencephalitis (4).

Before antiretroviral (ARV) therapy was developed, fungal and other opportunistic infections were a major problem for HIV infection or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. Since the advent of ARVs, the number of fungal infections and deaths from fungal infections in HIV/AIDS patients has decreased

substantially in the United States (US) and other developed countries (5). A study showed that the incidence of cryptococcosis in AIDS patients in the US decreased by about 90 % in 1990 (6). The decline in opportunistic infections is mainly due to early HIV diagnosis and initiation of ARV therapy which prevents HIV patients from reaching the stage where their immune systems are more exposed to the virus and susceptible to fungal and other infections (5-8).

Cryptococcal meningitis is an inflammation of the meninges due to *Cryptococcus* fungal infection. This fungus invades the central nervous system (CNS) and develops into an opportunistic disease related to AIDS, as listed by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (4,9). The disease mortality rate is high, ranging from 20-30 %, even with the administration of antifungals (4,9). The diagnosis of cryptococcal meningitis in the early stages is often missed due to non-specific clinical and radiological features (4,9).

In this case report, we present a patient with cryptococcal meningoencephalitis in HIV/AIDS patients with tuberculosis (TB). We highlight the approaches to the diagnosis and management of cryptococcal meningoencephalitis in HIV/AIDS patients.

CASE DESCRIPTION

A 34-year-old female arrived at Bhakti Dharma Husada (BDH) Hospital, Surabaya, with main complaints such as headache and pain in the back side of the neck, which were present in the last month. The pain worsened in the last week. The patient felt nauseous and vomited once a day before admission.

Other complaints were fever since the last month, oral white patches since the last two weeks, and decreased body weight of ± 5 kg in one month (Figure 1). The patient was diagnosed with TB and HIV in February 2021 and started taking intensive regimens of antituberculosis drugs in the past two months, followed by a fixed-dose combination (FDC) of ARV therapy for HIV consisting of Tenofovir, Lamivudine, Efavirenz (TLE), once a day. The patient was admitted to BDH Hospital two weeks before due to body weakness, then the dose of ARV was reduced to

half a tablet every night. The patient had married once and had one child and her husband died one year ago due to HIV. The CD4 count was 72 in March 2021, with viral load examination not being carried out yet.



Figure 1. (A) The weak body of the patient. (B) Oral white patches (oral candidiasis).

On physical examination, the general condition was weak, Glasgow Coma Scale (GCS) was 15, compos mentis, blood pressure (BP) 156/117 mmHg, pulse 93x/minute, respiratory rate (RR) 20x/minute, axillary temperature 38°C and SpO₂ 98%. There were white patches in the oral cavity.

Thoracic and cardiac examination revealed rhonchi in the right and left hemithorax with no wheezing. Abdominal and extremities examinations were within normal limits. The investigations revealed hemoglobin 10.1 g/dL, leukocytes 3 200/mm³, platelets 385.000/mm³, neutrophils 66.9 %, lymphocytes 11.1 %, blood urea nitrogen (BUN) 5 mg/dL, serum creatinine 0.4 mg/dL, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) 20 U/L, serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) 5 U/L, albumin 2.66 g/dL, random blood glucose (RBG) 108 g/dL, sodium 128 mEq/L, potassium 3.2 mEq/L, chloride 92 mEq/L and C-reactive protein (CRP) 0.7 mg/L. The blood gas analysis showed pH 7.5, pCO₂ 40, pO₂ 110, HCO₃ 31.3, base excess (BE) 8, SpO₂ 99 %, and PaO₂ to FiO₂ (P/F) ratio 524 mmHg. Lung x-ray showed pulmonary TB and hyperaerated lung (Figure 2A). Head CT scan with contrast showed meningoencephalitis, brain edema, left frontal, left ethmoidal, left and right maxillary, and left sphenoid sinusitis (Figure 2B).

Based on the history and physical examination, the patient was diagnosed with meningoencephalitis, oral candidiasis, AIDS, lung TB under the intensive phase of category 1 treatment, hypovolemic hyponatremia (sodium 128 mEq/L), hypokalemia (potassium 3.2 mEq/L), hypoalbuminemia (albumin 2.62 g/dL) and metabolic alkalosis. The patient was treated with a high carbohydrate and high protein diet of 2 100 kcal/day and additional fruits and vegetables, IV Asering (dextrose and electrolyte) infusion of

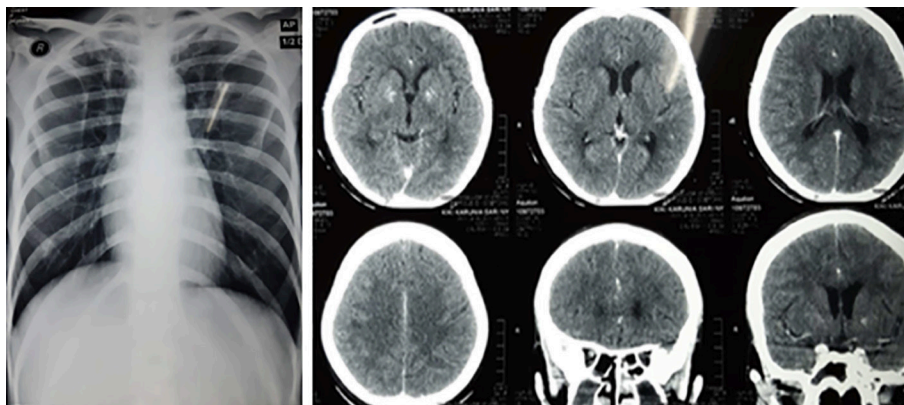


Figure 2. Imaging examination of the patient. (A) Chest x-ray in anteroposterior (AP) view showing hyperaerated lung and haziness in the upper right and left lung field indicative of tuberculosis. (B) Head CT scan with contrast showing meningoencephalitis, brain edema, and sinusitis in the left frontalis, right and left ethmoidal, maxillary, and sphenoidal area.

1 000 mL/24 h, and IV amino fluid of 500 mL/24 h, IV metoclopramide 10 mg every 8 h, oral paracetamol 500 mg every 8 h, oral potassium chloride 600 mg every 8 h, oral antituberculosis drugs category 1 intensive phase, oral ARV and oral folic acid 1 mg every 24 h. The patient was planned for examinations of procalcitonin, IgG, and IgM of toxoplasma, Genexpert, and culture of blood, sputum, and cerebrospinal fluid (CSF).

On the 3rd day of treatment, the patient still had a headache in the backside and ate soft food. The vital sign examination showed BP 140/80 mmHg, pulse 92x/minute, RR 20x/minute, sodium 133 mEq/L, potassium 3.5 mEq/L, chloride 100 mEq/L, albumin 2.4 g/dL, leukocytes 2 400/mm³ and Hb 9.5 g/dL. The results of IgG and IgM toxoplasma in blood serum were negative (1.574 and 1.57, respectively), and procalcitonin 0.18 ng/mL. Because the pain was 3-4, according to the visual analog scale (VAS) score, the patient has still treated with paracetamol 500 mg every 8 h and IV dexamethasone 5 mg every 12 h. The patient was also suspected of having an opportunistic bacterial infection from decreased leukocyte and therefore the patient was treated with IV ceftriaxone 2 grams every 12 h.

On the 5th day of treatment, the patient complained of pain in the back of the head but decreased to a pain scale of 2 and the oral white patches disappeared. The vital sign examination showed BP 140/90 mmHg, pulse 96x/minute, respiratory rate 20x/minute, Hb 10.3 g/dL, leukocyte 2450/mm³, albumin 2.9 g/dL. The culture of spinal fluid showed clear, no clots, pH 8, leukocytes 44 cells/mm³, no erythrocytes, no monocytes, polymorphonuclear 4 cells/mL, Nonne and Pandy positive, glucose 13 mmol/L, and protein 117.1 mg/dL. The sputum culture showed *Klebsiella pneumoniae* and *Streptococcus viridans* sensitive to ceftriaxone and *Cryptococcus neoformans* sensitive to fluconazole. The patient was suspected to have tuberculous meningoencephalitis (TBM), community-acquired pneumonia, AIDS, and pulmonary TB. Additionally, the patient was also given IV fluconazole 400 mg every 24 h.

On the 8th day of treatment, the patient was able to sit up on her own, the headache persisted

with VAS 1-2. The blood analysis revealed Hb 11.7 g/dL, leukocyte 1 660/mm³, platelet 135.000/mm³, procalcitonin 0.21 ng/mL, sodium 131 mEq/L, and potassium 3.0 mEq/L. The culture of CSF showed yeast and no acid-fast bacteria (AFB). No bacteria or fungi were found in the blood culture.

The patient experienced 2-minute-long seizures twice in 5 minutes on the 9th day of treatment. The patient was not conscious of the seizures and was also not conscious when having a seizure. The seizures manifested as stomping hands and feet, and the eyes were staring upward. A gradual intravenous bolus of 5 mg diazepam was administered during a seizure, along with supplementary O₂ delivered through a simple mask (8 L/min), followed by a loading dose of phenytoin 600 mg in 0.9 % NaCl solution 100 mL which was inserted in 15 minutes and its maintenance dose of 100 mg orally every 8 h. On physical examination, the patient had a fever of 39°C and a BP of 160/100 mmHg, additional IV paracetamol 1 g was given every 8 h, and oral amlodipine 10 mg was every 24 hours orally. The results of the spinal fluid culture showed *Cryptococcus neoformans* (Figure 3), leading to the additional diagnosis which is cryptococcal meningoencephalitis. Amphotericin B 30 mg every 24 h intravenously and an increased dose of fluconazole to 1200 mg every 24 h intravenously were added to the treatment. The intravenous dexamethasone was stopped and the intravenous ceftriaxone was reduced to 1 g every 12 h.

On the 10th day of treatment, the patient had a seizure for 5 minutes. The patient was given 10 mg diazepam in slow intravenous bolus and a loading dose of 300 mg of phenytoin in 0.9 % NaCl 100 mL administered for 10 min intravenously during the seizure. It was followed by SpO₂ 80 %, measured with a simple mask. The oxygen mask was replaced with a Jackson Rees with an oxygen flow of 15 L/min. We also consulted the patient with an anesthesiologist for intubation and the use of a ventilator machine. The patient's SpO₂ fell to 67 % 30 min after the seizure. In the following 30 min, the patient was declared dead due to septic shock and multiorgan failure.



Figure 3. Microscopic examination of spinal fluid showed *Cryptococcus neoformans*.

DISCUSSION

HIV, which belongs to the genus *Lentivirus* and family *Retroviridae*, is capable of entering the human body through intact mucous membranes, injured skin, and parenteral inoculation (10). HIV can be detected throughout the body including the nervous system in 10–14 days, while transmission of the virus through the blood can occur in 5–6 days (11). Clinical symptoms begin to appear after 3–6 weeks, including non-specific clinical symptoms such as fever, enlarged lymph nodes, malaise, gastrointestinal symptoms, and weight loss (6, 12). As the immunodeficiency condition worsens, which generally appears when $CD4 < 300/\mu L$, the body's immune response will weaken, leading to opportunistic infections. The time between infection and the appearance of immunodeficiency symptoms can vary between 2–25 years (6,13). Coinfection of HIV and other infections in particular TB is one of the significant health problems in particular during coronavirus disease 2019 (COVID-19) along with other co-infection between COVID-19 and other infections (14,15).

Our patient presented with AIDS and TB. On physical examination, there was oral candidiasis and decreased body weight ± 5 kg in one month, and crackles in both lungs. Laboratory examination revealed leukopenia and hypoalbuminemia which could be related to infection or inflammatory processes. The

three types of HIV tests were positive. Chest X-ray showed pulmonary TB and hyperaerated lung. A Head CT scan with contrast showed the impression of meningoencephalitis and brain edema. Based on clinical symptoms, and physical and laboratory examinations, the patient had AIDS in clinical stages 3–4.

C. neoformans and *C. gattii* are the main cause of cryptococcal meningitis. *C. neoformans* is found mainly in soil contaminated with poultry droppings such as pigeons and chickens while *C. gattii* is more often found in weathered eucalyptus trees, so it is initially considered to be only limited to tropical and subtropical areas (13,16). The incidence of cryptococcal meningitis increased significantly in the mid-1980s during the HIV/AIDS pandemic and accounts for more than 80 % of cryptococcal cases worldwide (16). The disease is more common in people with impaired cellular immunity and is an AIDS-associated opportunistic infection with a $CD4^+$ T cell count < 100 cells/ μL (16). Since the combinations of three or more ARVs existed, the incidence of cryptococcal meningitis has decreased, in particular in developed countries but has not had much effect in developing countries. The global cryptococcal meningitis incidence is estimated at 223 100 cases per year with 70 % of annual mortality rates for low-income countries and 40 % for middle-income countries (17,18). This disease spreads throughout the world, with the highest incidence in the African continent. The incidence of cryptococcal meningitis in Sub-

Saharan Africa is estimated at one million cases per year with at least 100 000-500 000 deaths per year. The second highest incidence of cryptococcal meningitis occurs in Asia-Pacific countries (19,20). In Indonesia, the prevalence of cryptococcal meningitis is increasing along with the increasing number of HIV patients (4). A study estimated the incidence of HIV-related cryptococcal meningitis reached 6 600 cases in Indonesia, indicating that the prevalence of cryptococcal meningitis in PLHIV in 2018 was 7.1 % in Bandung and 7.3 % in Surabaya (19).

The clinical manifestation of cryptococcal disease in PLHIV can vary widely with the most dissemination from the lungs to the CNS. The clinical spectrum of cryptococcal meningitis is generally due to intracranial hypertension caused by obstruction of CSF flow. The mechanism of intracranial hypertension in cryptococcal meningitis is not fully understood, one of which is thought to be due to the deposition of *Cryptococcus* yeast cells and their polysaccharide capsules in the arachnoidal villi which results in blockage of CSF flow (5,21).

Cryptococcal meningitis patients usually present with subacute or chronic clinical symptoms (more than a week to months). Common clinical symptoms include subacute headache, fever, nausea, vomiting, seizures, visual disturbances (diplopia, decreased vision), and hearing. Changes in mental status may also be present and are usually associated with a poorer prognosis. Some patients may experience signs and symptoms of focal neurologic deficits due to the involvement of the brain parenchyma. Signs of meningeal irritation such as a stiff neck can be found in a quarter to a third of cryptococcal meningitis patients (21,22).

Our patient complained of headaches, nausea, and vomiting in the last month, the headache worsened in the last week. Seizures happened since the 8th day of hospitalization. The patient also complained of fluctuating fever and weight loss of ± 5 kg in one month. On physical examination, no neck stiffness was found. The laboratory examination showed leukopenia and hypoalbuminemia and the CD4 cell count was 72 a month before hospital admission. Sputum culture positive with *C. neoformans*. The head

CT scan revealed meningoencephalitis and brain edema.

Patients with HIV who are suspected of suffering from cryptococcal meningitis should undergo laboratory and radiological investigations. Lumbar puncture is highly recommended. This action is not only for CSF laboratory examination but also to reduce intracranial pressure which usually increases in cryptococcal meningitis patients. Brain imaging should be performed before a lumbar puncture procedure, especially in patients who have focal neurological deficits or impaired consciousness. The CSF can be used for CSF parameters, culture, staining with Indian ink, and *Cryptococcus* antigen detection. The CSF parameter of cryptococcal meningitis patients with HIV usually shows mild or even normal pleocytosis, slightly elevated protein levels, and low/normal glucose levels. The CSF culture on Sabouraud Dextrose Agar (SDA) or Bird Seed Agar (BSA) medium is still one of the gold standards for diagnosing cryptococcal meningitis, but it takes about 7 days to find out and up to 10 days to know the quantity. Microscopic examination of CSF using Indian ink is the simplest method but the sensitivity is rather low (< 86 %), and even decreases by 42 % if the fungal load is less than 1 000 colony-forming units (CFU)/mL in quantitative CSF cultures (23-25).

Currently, the positive *Cryptococcus* antigen (AgCr) detected in CSF or blood is a definitive diagnostic criterion for cryptococcosis. In addition, this examination can also produce semiquantitative results (titers) using the serial dilution method. AgCr test with lateral flow assay (LFA) is more recommended than latex agglutination because it has advantages such as being stable at room temperature, does not require a cooling chain or centralized laboratory, being more affordable, and provides results in around 10 minutes only. The LFA AgCr test is an immunochromatographic technique that has a sensitivity of 99.3 % with a specificity of 99.1 % in CSF samples, and the sensitivity can reach 99 % in serum with positive CSF results (19,26).

The molecular detection method with polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing cryptococcal meningoencephalitis, may use

meningitis/encephalitis FilmArray panel (Biofire, Utah). This panel is a multiple PCR test that can detect 14 meningitis-causing pathogens (bacteria, viruses, and fungi), including *Cryptococcus* with a sensitivity of 96 % and specificity of 100 %. However, this method is not suitable for developing countries due to its expensive cost (19).

The analysis of CSF showed colorless, no clots, pH 8, WBC 44 (normal: 0-5), RBC 0, MN 40, PMN 4, cell count 46, Nonne and Pandy positive, glucose 13 mg/dL (normal: 50-80 mg/dL), total protein 117.1 mg/dL (normal: 15-45 mg/dL). *C. neoformans* identified from spinal fluid culture. AgCr assay was not performed due to the unavailability of reagents. The results of the cerebrospinal fluid examination confirmed cryptococcal meningoencephalitis.

Brain imaging examinations for cryptococcal meningoencephalitis, either with a CT scan or magnetic resonance imaging (MRI), did not all result in positive findings. Normal brain imaging was found in 47 % of CT scans and 8 % of MRIs. Many features are similar to cryptococcal meningoencephalitis, especially in patients with AIDS. In lesions that increase in the basal ganglia, toxoplasmosis or primary lymphoma should be considered. Subependymal contrast lesions may represent primary lymphoma or cytomegalovirus encephalitis (6). Approximately 21 %-27 % of cryptococcal meningoencephalitis cases show typical features on MRI. Typical cryptococcal meningoencephalitis imaging features include perivascular space dilation, pseudocysts, cryptococcomas, leptomeningeal enhancement, and hydrocephalus (27).

On radiological examination, the head CT scan with the contrast of the patient showed a hypodense lesion in the right and left temporoparietooccipital region with gyral enhancement accompanied by leptomeningeal enhancement, sulci, and gyri effacement and the presence of a ventricular and cystic system outside the normal lesion which leads to a common finding of meningoencephalitis and brain edema.

The administration of ARV in HIV patients with cryptococcal meningoencephalitis is risky in causing clinical deterioration that can be life-threatening. This is related to the occurrence of immune recovery syndrome (IRS) or immune

reactivation inflammatory syndrome (IRIS). The IRS mechanism is not yet fully understood. However, the possibility is due to a partial recovery of the immune system resulting in an exaggerated immunological response to certain antigenic stimuli (22). The mechanism of SPI in HIV patients with cryptococcal meningoencephalitis can be divided into two, namely paradoxical and unmasking. The main difference between the two SPIs is whether cryptococcal meningoencephalitis infection is diagnosed and treated before or after the initiation of ARVs. Paradoxical immune recovery syndrome occurs in HIV patients who are diagnosed with cryptococcal meningoencephalitis and respond to antifungal administration before antiretroviral therapy, but after starting ARVs, the symptoms of cryptococcal meningoencephalitis relapse worsen (25). The unmasking mechanism was asymptomatic before the administration of ARV and only showed obvious clinical signs of cryptococcal meningoencephalitis after ARV was started. In HIV patients with cryptococcal meningoencephalitis, ARV drugs should be delayed before antifungal administration and initiated 4-6 weeks afterward (4).

The patient was treated with intravenous therapy of ceftriaxone 2 grams every 12 hours, dexamethasone 5 mg every 12 hours and gradually reduced to 2.5 mg every 24 hours on the 9th day of treatment, intravenous amphotericin B 30 mg and intravenous fluconazole 1 200 mg every 24 hours on day 9 of treatment.

The lack of inflammatory markers of CSF at the initial lumbar puncture is an indicator of a poor prognosis in cryptococcal meningitis. High intracranial pressure has been associated with a poor prognosis, and failure to control it has been associated with neurologic injury (7,22,28,29).

Intracranial hypertension is one of the most severe neurological complications and has high morbidity and mortality. Approximately 50 % of patients with cryptococcal meningoencephalitis have intracranial hypertension and an intracranial pressure greater than 200 mm H₂O. The mechanism of intracranial hypertension may be related to the occlusion of the CSF outflow of large amounts of yeast and polysaccharides residing in the arachnoid villi. Inadequate CSF drainage may be at risk for the development of

brainstem herniation (7,30). CT or MRI of the head can show normal or reduced ventricular size. Sagittal MRI imaging may detect brainstem herniation (7,31).

Hydrocephalus is a frequent complication of fungal meningitis. The reason for obstructive hydrocephalus may be related to *Cryptococcus* in the choroid plexus or subependymal region that hamper the CSF flow. Intracranial calcifications rarely happen but are detectable and considered a sequel to chronic infection (27).

Diffuse brain edema and status epilepticus were risk factors for the poor prognosis of meningoencephalitis. The patient was declared dead after 10 days of treatment due to septic shock and multi-organ failure.

In patients with cryptococcal meningitis and HIV, treatment strategies are limited and relatively few (25). Adjuvant corticosteroids reduce the inflammatory response to infection and have been shown to improve outcomes in other central nervous system treatments such as bacterial meningitis and TB in adolescents and adults in several studies (9,24,25).

A systematic review, conducted in Indonesia, Laos, Thailand, Uganda, and Vietnam ($n = 451$), assessed whether systemic corticosteroids in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis improve outcomes compared with standard care (25). The participants were randomized to receive six weeks of dexamethasone or placebo in addition to antifungal therapy like amphotericin B and fluconazole, cotrimoxazole prophylaxis, and ARV. No differences were identified in mortality between the two groups at 10 weeks (danger-of-death ratio in dexamethasone group, 1.11, 95 % CI 0.84-1.47) or six months (risk-to-death ratio in dexamethasone group, 1.18, 95 % CI, 0.91 to 1.53). Outcomes at 10 weeks were worse in the dexamethasone group: 13 % of participants in the dexamethasone group had a positive result (no death or disability) at 10 weeks compared with 25 % in the placebo group. Side effects were more common in the dexamethasone group, including grade 3 or 4 infections, cardiac, renal, and gastrointestinal problems, and biochemical abnormalities. The fungal clearance in the CSF

during the first two weeks of treatment was slower in the dexamethasone group than in the placebo group.

This study excluded participants with clinical conditions in which corticosteroids might affect, such as in the treatment of mass-effect Cryptococoma or acute respiratory distress syndrome (ARDS) (25). The recommendation against the use of adjuvant corticosteroids applies specifically to routine use during the treatment phase of Cryptococcal meningitis. If patients have a clinical condition for which the prescribed corticosteroid should be used in treatment, it is clinically appropriate.

CONCLUSION

HIV patients, especially those who are treated late, frequently experience severe, unexpected complications involving fungal infections. Even with common symptoms like fever, headache, and vomiting, HIV patients who are also co-infected with TB should be given extra caution. The CNS is where lung infection in HIV patients spreads most frequently. In addition to a comprehensive physical examination, a diagnosis must be confirmed by a radiological and laboratory examination. HIV patients with neurological deficits and symptoms must undergo brain imaging and lumbar puncture. A prompt diagnosis and effective therapy could produce a better outcome.

Acknowledgment

The authors would like to thank all the staff from the Department of Internal Medicine at Dr. Soetomo General Academic Hospital and Bhakti Dharma Husada (BDH) Hospital who were involved in this case report.

Competing of interest

The author stated that there is no conflict of interest.

Financial support

This case report received no financial support.

Informed consent

Written informed consent was obtained from the patient to be included in the case report.

REFERENCES

1. Creamer A, Ioannidis S, Wilhelm T, Mahangu T, Lipman M. Headache in an HIV positive patient: Diagnostic challenges and approach to treatment. *Clin Med*. 2016;16(6):548.
2. Gazzard B, Lundgren J, Gatell J, Johnson M, Rockstroh J, Staszewski S, et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Medicine*. 2011;12(2).
3. Bramantono B, Danial A, Hadi U. A case of an AIDS patient with *Cryptococcus neoformans* infection. *Pan African Medical J*. 2020;36(1).
4. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis, and therapy. *Nature Rev Neurol* 2017;13(1):13-24.
5. Haddad N, Powderly W. The changing face of mycoses in patients with HIV/AIDS. *The AIDS Reader*. 2001;11(7):365-368.
6. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;30(Suppl 1):S5-S14.
7. Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):47-54.
8. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: An update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. *Clin Infect Dis*. 2003;36(6):789-794.
9. Thakur R, Sarma S, Kushwaha S. Prevalence of HIV-associated cryptococcal meningitis and utility of microbiological determinants for its diagnosis in a tertiary care center. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(2):212.
10. Kotaki T, Khairunisa SQ, Sukartiningrum SD, Arfijanto MV, Utsumi T, Normalina I, et al. High prevalence of HIV-1 CRF01_AE viruses among female commercial sex workers residing in Surabaya, Indonesia. *PloS One*. 2013;8(12):e82645.
11. Kurniawati R, Sugianto P. Relationship between High Sensitivity-C Reactive Protein Level and Impaired Cognitive Function in HIV Patients. *Folia Medica Indonesiana*. 2021;57(1):63-69.
12. Apsari PIB, Supadma IN, Wati KDK, Artana IWD. Cognitive, motor, and language assessment in children with human immunodeficiency virus. *Folia Medica Indonesiana*. 2022;58(2):162-167.
13. Antinori S. New insights into HIV/AIDS-associated cryptococcosis. *International Scholarly Research Notices*. 2013;2013.
14. Bastola A, Sah R, Rajbhandari SK, Jha R, Fathah Z, Chalise BS, et al. SARS-CoV-2 and *Orientia tsutsugamushi* co-infection in a young teen, Nepal: Significant burden in limited-resource countries in Asia? *Narra J*. 2021;1(2).
15. Winardi W, Wahyuni H, Hidayat M, Wirawan A, Uddin MN, Yusup M. Challenges on tuberculosis care in health care facilities during COVID-19 pandemic: Indonesian perspective. *Narra J*. 2022;2(2).
16. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin*. 2016;30(1):179-206.
17. French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al. Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *Aids*. 2002;16(7):1031-1038.
18. Resch S, Ryckman T, Hecht R. Funding AIDS programmes in the era of shared responsibility: An analysis of domestic spending in 12 low-income and middle-income countries. *Lancet Global Health*. 2015;3(1):e52-e61.
19. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873-881.
20. Aditya A, Indrati A, Ganiem A. Pemeriksaan cryptococcal antigen antara metode sistem aglutinasi lateks antigen kriptokokus dan lateral flow assay di pasien AIDS (Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and *Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System*). *Indonesian J Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2018;21(1):45-49.
21. Chastain DB, Henao-Martínez AF, Franco-Paredes C. Opportunistic invasive mycoses in AIDS:

CRYPTOCOCCAL MENINGOENCEPHALITIS IN HIV/AIDS PATIENT

- cryptococcosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, and talaromycosis. *Current infectious disease reports*. 2017;19(10):1-9.
22. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, Wiesner DL, Park GS, Kambugu A, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis* 2010;202(6):962-970.
 23. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal meningitis: diagnosis and management update. *Current Tropical Med Reports*. 2015;2(2):90-9.
 24. Srichatrapimuk S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and cryptococcosis. *AIDS Research and Therapy*. 2016;13(1):1-15.
 25. Organization WH. Guidelines for the diagnosis, prevention, and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva: World Health Organization; 2018.
 26. Patterson TF, Donnelly JP. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: Non-culture-based methodologies. *J Fungi*. 2019;5(1):9.
 27. Xia S, Li X, Li H. Imaging characterization of cryptococcal meningoencephalitis. *Radiology of Infectious Diseases*. 2016;3(4):187-191.
 28. Shoham S, Cover C, Donegan N, Fulnecky E, Kumar P. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, DC: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis*. 2005;40(3):477-479.
 29. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2008;46(11):1694-1701.
 30. Antinori S, Ridolfo AL, Gianelli E, Piazza M, Gervasoni C, Monforte AdA. The role of lumbar puncture in the management of elevated intracranial pressure in patients with AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2000;31(5):1309-1310.
 31. Teo Y. Cryptococcal meningoencephalitis with fulminant intracranial hypertension: an. *Singapore Med J*. 2010;51(8):e133-e6.

Melanoma primario de clítoris. Reporte de un caso. ¿Qué sabemos actualmente de los melanomas?

Primary melanoma of the clitoris. Report of a case. What do we currently know about melanomas?

Mikhael Karim Chidiak Tawil^{1a}, Franco J. Calderaro Di Ruggiero^{2b*}, Fabiola Bolívar^{3a}, Maritza Lobaina Carrillo^{4c}

RESUMEN

Los melanomas son neoplasias que surgen de la malignización de los melanocitos, generalmente relacionados con el daño solar acumulado por lo que la mayoría son cutáneos. Sin embargo, también puede aparecer en las superficies mucosas representando solo el 3 %. Las mutaciones del gen c-KIT se encuentran en 21,6 % a diferencia de los melanomas cutáneos donde la mutación es rara. Por el contrario, las mutaciones NRAS y BRAF ocurren solo en el 10,2 % y 8,2 % de los melanomas vulvares, respectivamente, siendo más frecuente en los cutáneos. La mayoría de los melanomas vulvares se diagnostican en mujeres posmenopáusicas. Las manifestaciones clínicas incluyen: prurito, ulceración, sangrado o secreción vaginal, presentándose en etapas avanzadas. Es

importante hacer diagnóstico diferencial con otras lesiones vulvares, las lesiones hipopigmentadas no excluyen el diagnóstico de melanoma. La resonancia magnética es útil para establecer la extensión de la enfermedad y planificar la cirugía. La tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones permiten la evaluación de metástasis regionales y/o distantes. El tratamiento consiste en la resección de la lesión con márgenes negativos. La biopsia del ganglio linfático centinela es una técnica factible y capaz de detectar metástasis ocultas sustituyendo la linfadenectomía inguinal, esta última asociada a mayor morbilidad. La quimioterapia reporta tasas de respuesta entre 12 % y 26 %. La poliquimioterapia no mejora la supervivencia en comparación con quimioterapia de agente único. Con la introducción de los inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, el tratamiento del melanoma ha experimentado un cambio significativo mejorando la supervivencia de las pacientes. Se presenta el caso

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.16>

ORCID: 0000-0001-5322-3468¹

ORCID: 0000-0002-7101-8481²

ORCID: 0000-0002-0971-5868³

ORCID: 0009-0001-8593-8932⁴

Postgrado de Ginecología Oncológica (Universidad Central de Venezuela), del Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, Servicio Oncológico Hospitalario, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOH-IVSS). Caracas. Venezuela.

Recibido: 17 de abril 2023

Aceptado: 26 de abril 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.

^cAnatomopatólogo, Hospital Materno Infantil del Valle.

*Correspondencia: Dr. Franco J. Calderaro Di Ruggiero. Servicio de Ginecología Oncológica, del Hospital Especializado Nacional, “Servicio Oncológico Hospitalario” – IVSS. Urbanización Los Castaños. Calle Alejandro Calvo Laird, Piso 4. El Cementerio. Caracas, Venezuela. Tel: 0414-2620056. E-mail: francocalderarod@hotmail.com.

de una paciente de 32 años de edad con una lesión negra a nivel del clítoris y labio menor de la vulva derecha, de crecimiento rápido. La biopsia reportó melanoma nodular. Se realizó biopsia de ganglio centinela más hemivulvectomía anterior, con posterior evolución satisfactoria.

Palabras clave: Melanomas de mucosa, clítoris, vulva, inmunoterapia, terapia dirigida.

SUMMARY

Melanomas are neoplasms that arise from the malignancy of melanocytes, generally related to accumulated sun damage, which is why most are cutaneous. However, it can also appear on mucosal surfaces, representing only 3 %. Mutations of the c-KIT gene are found in 21.6 %, unlike cutaneous melanomas where the mutation is rare. On the contrary, NRAS and BRAF mutations occur only in 10.2 % and 8.2 % of vulvar melanomas respectively, being more frequent in cutaneous ones. Most vulvar melanomas are diagnosed in postmenopausal women. Clinical manifestations include pruritus, ulceration, bleeding, or vaginal discharge, presenting in advanced stages. It is important to make a differential diagnosis with other vulvar lesions, hypopigmented lesions do not exclude the diagnosis of melanoma. Magnetic resonance imaging is useful in establishing the extent of the disease and planning surgery. Computed tomography or positron emission tomography allows the evaluation of regional and/or distant metastases. Treatment consists of resection of the lesion with negative margins. Sentinel lymph node biopsy is a feasible technique capable of detecting occult metastases, substituting inguinal lymphadenectomy, the latter associated with greater morbidity. Chemotherapy reports response rates between 12 and 26 %. Combination chemotherapy does not improve survival compared with single-agent chemotherapy. With the introduction of CTLA-4, PD-1, BRAF, and MEK inhibitors, the treatment of melanoma has undergone a significant change, improving patient survival. We present the case of a 32-year-old patient who presented with a blackish lesion at the level of the clitoris and labia minora of the right vulva, with rapid growth. The biopsy of the lesion reveals nodular melanoma. The biopsy reported nodular melanoma. A sentinel lymph node biopsy plus anterior hemivulvectomy was performed, with subsequent satisfactory evolution.

Keywords: Mucosal melanoma, clitoris, vulva, immunotherapy, targeted therapy.

INTRODUCCIÓN

Los melanomas se definen como un proceso neoplásico originado a partir de la malignización de los melanocitos que se encuentran en la capa basal de la epidermis. El melanoma vulvar representa la segunda lesión cancerígena más frecuente de la vulva, siendo los sitios de aparición más comunes los labios mayores, menores y el clítoris (1).

A diferencia de los melanomas cutáneos, los que se originan en la vulva parecen tener una biología tumoral distinta, ya que no están relacionados con exposición solar crónica ni a la luz ultravioleta, es por ello por lo que son denominados melanomas mucosales. Todo esto le confiere al melanoma de vulva un peor pronóstico (2).

Las manifestaciones clínicas son variables, pero suelen presentarse como lesiones pigmentadas o sobreelevadas asimétricas, de bordes irregulares, generalmente con tamaños mayores de 7 mm (2). Alrededor del 2 % de los casos, estas lesiones pueden presentarse hipopigmentadas, denominándose melanomas amelánicos (3).

El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de la lesión, y el tratamiento preferido es quirúrgico. Sin embargo, la terapia sistémica, principalmente la inmunoterapia, ha cobrado mayor importancia en los últimos años (4).

Es importante destacar que no existen pautas de tratamiento específicas para los melanomas vulvares, siendo la mayoría de las conductas tomadas con base en las pautas para melanoma cutáneo. Esto último es especialmente delicado, debido a que puede aumentar la heterogeneidad del tratamiento influyendo en el pronóstico de las pacientes (4).

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 32 años de edad, II gestas II partos (IIG, IIP), con antecedente de excéresis de lesión vulvar en el 2020, cuyo informe de la biopsia reportó Nevus celular intradérmico.

En marzo de 2022, presenta lesión negruzca a nivel del clítoris y labio menor de la vulva derecha, la cual presentó crecimiento rápido, por lo que acude a ginecólogo quien toma biopsia de la lesión que reporta melanoma nodular de patrón sólido en fase de crecimiento, Breslow 12 mm, microsateletosis, y regresión tumoral no evidente, así como invasión linfovascular ausente.

Al examen físico ginecológico se observa lesión de bordes irregulares, sobreelevada, de coloración negruzca que compromete el capuchón del clítoris y labio mayor y menor derecho que mide 2,5 x 1,5 cm. Ambas regiones inguinales sin adenopatías. El resto del examen físico sin alteraciones.

Los exámenes de laboratorio reportan: LDH 183 UI/mL y en la Resonancia Magnética Nuclear de abdomen y pelvis con gadolinio, se observó lesión hiperintensa a nivel de región anterior de vulva la cual mide 2,8 x 1,2 cm, sin evidenciar adenopatías inguinales, ni pélvicas.

En reunión de servicio de ginecología oncológica, se decide realizar biopsia de ganglio centinela y hemivulvectomía anterior con corte congelado, para determinar el estado de los márgenes de resección, ameritando ampliación del borde externo derecho por encontrarse positivo para malignidad (Figura 1).



Figura 1. A: Melanoma de clítoris posterior a instilación de azul patente, B: Identificación de ganglio centinela inguinal derecho, C: Ganglio centinela inguinal derecho, D: Plastrón ganglionar inguinal izquierdo con coloración negruzca, E: pieza de resección quirúrgica referida, F: Cierre primario de la herida quirúrgica.

La biopsia definitiva reportó melanoma invasor en fase de crecimiento vertical, tipo celular predominantemente epiteloide, Breslow 15 mm, índice mitótico 28 en 10 campos de alto poder. Regresión tumoral, sateletosis, ulceración y necrosis tumoral ausente. Invasión vascular linfática presente. Los ganglios centinela inguinales derechos reportan seis ganglios con hiperplasia paracortical difusa sin infiltración neoplásica, mientras que los inguinales izquierdos reportaron catorce ganglios, de los cuales doce con hiperplasia paracortical difusa y dos con infiltración por melanoma invasor metastásico. La inmunohistoquímica confirma el diagnóstico de melanoma, mediante el panel positivo para HMB 45 en 100 % de las células tumorales y S-100 en 70 % de las células tumorales (Figura 2).

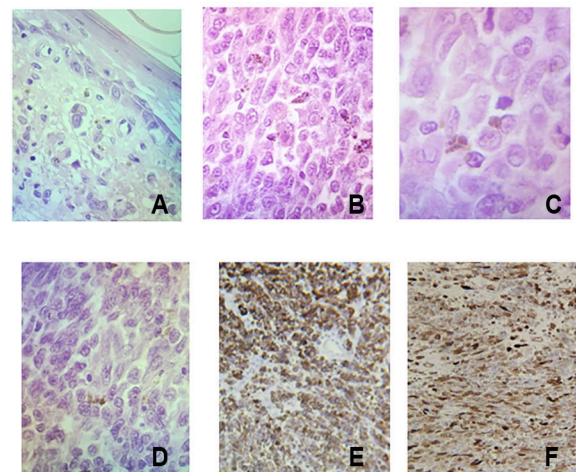


Figura 2. Imágenes histológicas e inmunohistoquímica. A: Melanoma 200X, se observa invasión linfovascular. B: Melanoma 200X, presencia de pigmento. C: Melanoma 400X, presencia de pigmento. D: Melanoma 100X, mitosis. E: HMB-45 positivo con patrón citoplasmático F: Proteína S-100 positivo con patrón nuclear.

La paciente presentó una evolución postoperatoria satisfactoria sin complicaciones, como puede observarse en la (Figura 3), concluyéndose como un melanoma de clítoris de patrón sólido pT4aN2bM0 ST IIIC, indicándose tratamiento adyuvante con inmunoterapia Nivolumab más Ipilimumab.



Figura 3. Resultado postoperatorio a los 21 días de la cirugía.

DISCUSIÓN

Los melanomas se definen como procesos neoplásicos que surgen de la malignización de los melanocitos, las cuales son células que tienen por función producir el pigmento de melanina y transportarla a los queratinocitos para proteger la piel del daño solar, es por ello que la mayoría de los melanomas son cutáneos. Sin embargo, el melanoma también puede aparecer con mucha menor frecuencia en las superficies mucosas (1). Normalmente los tejidos de la mucosa no están expuestos a la luz solar y, por lo tanto, no requieren protección ultravioleta (UV), es por ello por lo que no está del todo claro por qué los melanocitos se encuentran en el epitelio de la mucosa (2).

La melanina tiene un efecto antimicrobiano en los invertebrados mediante el aminoácido tirosina a través de una cascada de pasos de oxidación que se desencadena en respuesta a lipopolisacáridos y peptidoglicanos, que componen la pared celular de levaduras y mohos, esto permite atrapar los microorganismos en cápsulas dentro de la célula. A su vez, los compuestos intermedios de la cascada y los radicales libres producidos también matan directamente a los microorganismos interactuando con sus membranas celulares y

neutralizando las toxinas bacterianas (5). En los seres humanos, los mediadores del sistema inmune innato pueden estimular la melanogénesis y, los melanocitos producen citoquinas para impulsar la respuesta inflamatoria (6). Los melanocitos también pueden tener una función presentadora de antígeno. Este papel del sistema inmune innato podría explicar por qué los melanocitos residen en las superficies mucosas (1).

Los melanomas que se originan en las mucosas representan menos del 3 % de todos los melanomas (2,7). Estos se originan de los epitelios de las mucosas del tracto respiratorio, genitourinario y gastrointestinal, pero se encuentran más comúnmente en tres áreas: vulvovaginal en 18 %, anorrectal en 24 % y en la cavidad oral y nasal en 55 % de los casos (8). En cuanto a los melanomas vulvares representan el 1 % de todos los melanomas en mujeres y el 5 % de todas las neoplasias malignas vulvares (3).

La caracterización molecular de los melanomas vulvares puede ayudar a comprender mejor la carcinogénesis de esta patología (4). Las mutaciones del gen c-KIT son raras en los melanomas cutáneos, pero alrededor del 21,6 % de las mujeres con melanoma vulvar posee una mutación de este gen, lo cual lo hace una característica a tomar en cuenta (4,9,10). Se ha observado que c-KIT era el único marcador molecular de interés que variaba significativamente entre los melanomas vulvar y vaginal, con el 27 % en comparación con el 8 % de las muestras que albergaban la mutación, respectivamente (4,11). A su vez, las mutaciones NRAS ocurren en el 10,2 % de los melanomas vulvares, siendo mucho más frecuente en los melanomas cutáneos y vaginales (11-13). El gen BRAF se encuentra mutado en hasta el 70 % de los melanomas cutáneos y en solo 8,2 % de los melanomas vulvares (12).

La inmunobiología del cáncer es otro aspecto importante que ha mejorado fundamentalmente la comprensión de la carcinogénesis y proporciona nuevas modalidades de tratamiento (4). Durante la carcinogénesis, las células cancerosas deben adquirir mecanismos para evadir la vigilancia y destrucción inmune, en la que CTLA-4 y PD-1 juegan un papel importante en el melanoma, ya que con frecuencia PD-L1 se expresa en los melanomas vulvares (14-16).

La mayoría de los melanomas vulvares se diagnostican en mujeres posmenopáusicas con una mediana de edad de 68 años, pero también se han reportado en mujeres jóvenes y niñas (3). Generalmente, no presentan síntomas en etapas tempranas. Las manifestaciones clínicas incluyen: prurito, ulceración, sangrado o secreción vaginal, los cuales generalmente se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad (2,3). Al momento de la exploración clínica pueden observarse lesiones planas o elevadas, las lesiones suelen tener un tamaño medio de 3 cm (desviación estándar \pm 4 cm) (3,12,17). Los melanomas amelánicos representan solo el 2 % (3).

El diagnóstico diferencial de las lesiones vulvares pigmentadas incluye nevus genitales, melanosos vulvar, hiperpigmentación postinflamatoria, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada y queratosis seborreica pigmentada (4,18,19). A menudo es difícil diferenciar entre las lesiones benignas de la vulva y los melanomas vulvares, es por ello que la regla "ABCDE" puede ayudar como una guía simple para una primera evaluación de lesiones pigmentadas: "A" significa asimetría, y la mayoría de los melanomas son asimétricos; "B" significa borde, ya que los melanomas suelen exhibir un borde irregular, mientras que los nevus suelen tener un borde más liso; "C" significa color, si bien los lunares benignos a menudo son marrones unicolores, los colores múltiples, incluidos diferentes tonos de marrón, negro, azul, blanco o rojo, suelen ser un signo de malignidad; "D" significa diámetro, y lesiones mayores de 6 mm deben hacer pensar que se trata de una lesión sospechosa y "E" significa elevación o evolución, y cualquier cambio de forma, tamaño, estructura, color o síntomas es un indicador potencial de malignidad (20).

Un estudio retrospectivo realizado por la Sociedad Internacional de Dermatoscopia evaluó la aplicación de la dermatoscopia para lesiones genitales, y sugirió que la presencia de un color azul, gris o blanco más la presencia de una zona sin estructura tenía una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 82,2 % para detectar un melanoma (21). Sin embargo, sigue habiendo una superposición significativa entre las lesiones benignas y malignas, por lo que se debe realizar una biopsia incisional que incluya piel sana y

tejido celular subcutáneo en todas las lesiones sospechosas para un diagnóstico definitivo (4,22).

Si se confirma el diagnóstico de melanoma en la biopsia, la estadificación debe basarse en el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), ya que se ha encontrado que es un mejor predictor de supervivencia (23,24). Los melanomas se clasifican en los siguientes subtipos histopatológicos: diseminación superficial, nodular, lentigo maligno, lentiginoso acral y desmoplásico (25). Las mujeres con melanoma vulvar de diseminación superficial, parecen tener un mejor pronóstico en comparación con aquellas con melanomas nodulares (3).

En cuanto a los estudios de imagen preoperatorios, su realización está recomendada, ya que generalmente los melanomas se diagnostican en etapas avanzadas por lo que se requiere evaluar la extensión de la enfermedad. La resonancia magnética es el estudio de elección, ya que puede ser útil no solo para establecer la extensión de la enfermedad, sino que permite adicionalmente la planificación quirúrgica. La tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones se pueden usar para la evaluación de metástasis regionales y/o distantes (26,27).

El tratamiento quirúrgico para el melanoma vulvar que se asocia con mejor pronóstico, es la resección completa de la lesión con márgenes patológicos negativos (2,23), esto puede ser un desafío debido a los sitios anatómicos afectados además del patrón de crecimiento de las lesiones y que en ocasiones puede ser multifocal (28). En el melanoma cutáneo, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), recomiendan márgenes quirúrgicos según el grosor Breslow del tumor: 0,5–1 cm para el melanoma *in situ*; 1 cm para el melanoma invasivo con un grosor de Breslow \leq 1 mm; 1–2 cm para Breslow >1 –2 mm y 2 cm para Breslow > 2 mm. Es importante que los márgenes sean medidos al momento de la cirugía y no en base a los márgenes histológicos medidos por el patólogo (29,30). Se deben aplicar los mismos márgenes para los melanomas vulvares; sin embargo, estos pueden modificarse según consideraciones anatómicas o funcionales como lo es la preservación de la continencia urinaria y la función sexual (26,29).

No hay evidencia de que la resección radical mejore la supervivencia de las pacientes (31-33). El ensayo GOG-73 (Gynecologic Oncology Group-73), el único estudio prospectivo sobre melanoma vulvar y los datos retrospectivos, indican que las cirugías de vulva más radicales no se asocian con un mejor resultado oncológico, en comparación con una escisión local utilizando los márgenes anteriores; por el contrario, se asocian con una mayor tasa de complicaciones (17,24,34,35). Incluso cuando se han logrado márgenes negativos, la mortalidad sigue siendo alta (36). La recurrencia local se presenta en el primer año de la cirugía primaria y, aunque se puede considerar la reescisión, generalmente es seguida rápidamente por enfermedad metastásica (37,38). Debido a esto, la morbilidad asociada a una cirugía radical con el objetivo de obtener márgenes negativos debe evaluarse cuidadosamente, ya que el riesgo de recurrencia es alto y como la mayoría de las pacientes finalmente desarrollan enfermedad metastásica, la calidad de vida es fundamental en la toma de decisiones (4).

El procedimiento de biopsia del ganglio linfático centinela, es una técnica factible y capaz de detectar metástasis ocultas en los ganglios inguinales (39). Debe ofrecerse a todas las mujeres con melanoma vulvar en ausencia de ganglios sospechosos (29,30). El ensayo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial I*, evaluó pacientes con melanomas cutáneos primarios asignados al azar para someterse a escisión amplia y observación ganglionar, con linfadenectomía para recidiva ganglionar (grupo de observación), o escisión amplia y biopsia de ganglio centinela, con linfadenectomía inmediata para metástasis ganglionares detectadas en la biopsia (grupo de biopsia), pudiéndose validar el potencial de estadificación de la biopsia de ganglio linfático centinela, pero no mostró un beneficio en la supervivencia específica a 10 años relacionada con el tratamiento (40). Cabe destacar que el estudio se realizó en la era anterior al tratamiento adyuvante con inhibidores de puntos de control que se ofreciera a pacientes con ganglios positivos (4).

La biopsia del ganglio linfático centinela en el cáncer de vulva, tiene una tasa de detección con colorante azul en combinación con tecnecio 99 de 97,7 %, si se realiza la ultraestadificación

y la inmunohistoquímica (41). Actualmente, se ha utilizado el verde de indocianina para detectar los ganglios linfáticos centinela en cánceres ginecológicos, siendo tan bueno como los radiocoloides y los colorantes azules (42,43). En los tumores vulvares laterales, una biopsia del ganglio linfático centinela ipsilateral a la lesión suele ser suficiente; sin embargo, en los tumores primarios que están dentro de los 2 cm de la línea media vulvar se justifica una evaluación inguinal bilateral (29,44).

Para las pacientes con melanoma cutáneo en los que se detectó un ganglio centinela positivo, no se ha mostrado diferencias en la supervivencia específica o general al comparar la linfadenectomía completa con aquellas que se sometieron a vigilancia por ultrasonido (45,46). El ensayo *Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial II*, evaluó a las pacientes con melanoma cutáneo que se les detectó ganglios centinela positivos y comparó un grupo al que se le completó la disección ganglionar y otro grupo al que se mantuvo en observación ecográfica, demostrando una tasa más baja de recurrencia regional si se completa la disección ganglionar, pero sin beneficio en la supervivencia; además, la disección ganglionar se asoció con una tasa mayor de linfedema (45). Aunque estas investigaciones y los resultados obtenidos son en pacientes con melanomas cutáneos, podría considerarse su aplicación a las pacientes con melanoma vulvar (4).

En las pacientes que tienen metástasis ganglionares inguinales, se recomienda la disección completa de los ganglios linfáticos con fines terapéuticos, en combinación con la escisión local siempre y cuando se hayan excluido las metástasis a distancia (29,30). La radioterapia después de la resección primaria no ha demostrado mejorar la supervivencia global; sin embargo, puede mejorar la tasa de control local de la enfermedad (2). En una revisión publicada de pacientes con melanoma de la mucosa anorrectal a quienes se les realizó cirugía conservadora del esfínter y posteriormente recibieron radioterapia hipofraccionada, se observó que la supervivencia global fue de tan solo 30 %, pero la recurrencia local de la enfermedad ocurrió en el 17 % de los pacientes (47). En las pacientes que se diagnostica enfermedad irresecable, se puede considerar la radioterapia con fines paliativos (2).

Previo a la utilización de los inhibidores de puntos de control inmunitario y la terapia dirigida, a las mujeres con melanoma vulvar irrecable o metastásica, generalmente se les ofrecía quimioterapia citotóxica, la cual se asoció con tasas de respuesta entre 12 y 26 %, sin mejorar la supervivencia (4,48,49). Los regímenes de poliquimioterapia no se asocian con una mejor supervivencia en comparación con la quimioterapia de agente único, el interferón alfa y la interleucina-2 mejoran la supervivencia libre de progresión, pero no la supervivencia general (4,50).

Con la introducción de los inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, el tratamiento médico del melanoma ha experimentado un cambio significativo asociado a un gran progreso y mejoras en la supervivencia de las pacientes (4,26).

En cuanto a la eficacia y seguridad de ipilimumab y nivolumab, se indicó una tasa de respuesta más baja en los melanomas de mucosa en comparación con los melanomas cutáneos (4,26). Se ha determinado la tasa de respuesta para la monoterapia con ipilimumab en 8,3 %, para nivolumab 23,3 % y para una terapia combinada con ipilimumab y nivolumab 37,1 %; sin embargo, se incluyeron todos los melanomas de la mucosa sin informar por separado los sitios de la enfermedad (51). Por su parte, la eficacia y seguridad de pembrolizumab en pacientes con melanoma de mucosa, demostró una tasa de respuesta de 19 %, igualmente no se especificó el sitio de la enfermedad (52).

Datos recientes sobre el tratamiento con inhibidores de CTLA-4 y PD-1 en melanomas vulvovaginales, demostró que las mujeres con melanoma vulvar tratadas con ipilimumab, tuvieron una tasa de respuesta de 12,5 % y la tasa de control de la enfermedad fue de 25 %. Para los inhibidores de PD-1 o una combinación de inhibidores de CTLA-4 y PD-1, la tasa de respuesta fue de 33,3 % y la tasa de control de la enfermedad fue de 66,7 % (53). Debido a estos hallazgos, se recomienda ofrecer inhibidores de puntos de control inmunitario a todas las mujeres con melanomas vulvares irrecables o metastásicos, aunque las tasas de respuesta

pueden ser ligeramente inferiores en comparación con los melanomas cutáneos (53).

Como se había comentado, las mutaciones c-KIT están presentes en alrededor del 20 % de los melanomas vulvares, por lo que, los inhibidores de la tirosina cinasa como el imatinib y el nilotinib, pueden considerarse en la enfermedad recurrente de las pacientes que albergan una mutación de c-KIT (4,54,55). Otros inhibidores de la tirosina cinasa que se han utilizado incluyen el sunitinib, desatinib y sorafenib (56-58).

Debido a que las mutaciones BRAF en los melanomas vulvares son relativamente raras, el tratamiento dirigido con una combinación de inhibidores de BRAF y MEK, desempeña un papel menos importante. Sin embargo, las pautas publicadas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica sobre terapia sistémica sugieren que también se puede ofrecer una terapia combinada con los inhibidores de BRAF/MEK como dabrafenib / trametinib, encorafenib / binimetinib o vemurafenib / cobimetinib, en melanomas de mucosa que tengan la mutación BRAF (4,59).

Se debe mencionar que los datos sobre el tratamiento adyuvante en los melanomas de mucosa siguen siendo escasos, ya que la mayoría de los ensayos clínicos se enfocan en melanomas cutáneos o no especifican los subtipos de melanomas mucosales (4). Según las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, se sugiere que a los pacientes con melanomas de la mucosa se les debe ofrecer las mismas terapias recomendadas para los melanomas cutáneos (59).

CONCLUSIONES

- ✓ Los melanomas que se originan en las mucosas representan menos del 3 % y tienen un pronóstico desfavorable al compararlos con los melanomas cutáneos.
- ✓ La caracterización molecular y la inmunobiología, permiten comprender la carcinogénesis y establecer el tratamiento con inhibidores de CTLA-4, PD-1, BRAF y MEK, para mejorar la respuesta y la sobrevida.

- ✓ El tratamiento quirúrgico con márgenes negativos ofrece buenos resultados.
- ✓ La biopsia del ganglio centinela es una técnica factible y eficaz en ausencia de ganglios sospechosos.
- ✓ Las recurrencias son frecuentes.
- ✓ Es importante establecer pautas para el tratamiento de los melanomas de mucosa adaptadas a su comportamiento biológico, ya que la mayoría de los estudios se enfocan en los melanomas cutáneos.

REFERENCIAS

1. Mihajlovic M, Vlajkovic S, Jovanovic P, Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: A comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(8):739-753.
2. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag.* 2018;MMT11.
3. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I, May T, Vicus D, Gien LT, Laframboise S. Malignant melanoma of the vulva and vagina: a US population-based study of 1863 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21:285-295.
4. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):639-651.
5. Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin. *J Theor Biol.* 2001;211(2):101-113.
6. Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. *J Infect.* 2015;71(4):413-421.
7. Cancer Research UK. Skin cancer incidence statistics. www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics. 2016-2018.
8. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer.* 1998;83(8):1664-1678.
9. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-4346.
10. Willmore-Payne C, Holden JA, Tripp S, Layfield LJ. Human malignant melanoma: detection of BRAF- and c-kit-activating mutations by high-resolution amplicon melting analysis. *Hum Pathol.* 2005;36:486-493.
11. Hou JY, Baptiste C, Hombalegowda RB, Tergas AI, Feldman R, Jones NL, et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of non-gynecologic melanoma. *Cancer.* 2017;123:1333-1344.
12. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature.* 2007;445:851-857.
13. Grill C, Larue L. NRAS, ¿Which mutation is fairest of them all? *J Invest Dermatol.* 2016;136:1936-1938.
14. Tsai KK, Zarzoso I, Daud AI. PD-1 and PD-L1 antibodies for melanoma. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:3111-3116.
15. Saleh B, Kriegsmann J, Falk S, Aulmann S. Frequent PD-L1 expression in malignant melanomas of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37:477-481.
16. Furlan K, Rohra P, Mir F, Gattuso P. Non-human papillomavirus related malignancies of the vulva: A clinicopathological study. *J Cutan Pathol.* 2020;47:917-922.
17. Verschraegen CF, Benjapibal M, Supakarapongkul W, Levy LB, Ross M, Atkinson EN, et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11:359-364.
18. Vaccari S, Barisani A, Salvini C, Pirola S, Preti EP, Pennacchioli E, et al. Thin vulvar melanoma: a challenging diagnosis: dermoscopic features of a case series. *Clin Exp Dermatol.* 2020;45:187-193.
19. Venkatesan A. Pigmented lesions of the vulva. *Dermatol Clin.* 2010;28:795-805.
20. Liu W, Hill D, Gibbs AF, Tempany M, Howe C, Borland R, et al. What features do patients notice that help to distinguish between benign pigmented lesions and melanomas? The ABCD(E) rule versus the seven-point checklist. *Melanoma Res.* 2005;15:549-554.
21. Blum A. Dermoscopy of pigmented lesions of the mucosa and the mucocutaneous junction: Results of a multicenter study by the International Dermoscopy Society (IDS) *Arch Dermatol.* 2011;147:1181-1187.
22. Benito V, Vega B, Lubrano A, Garcia J, Falcon O. Melanoma vulvar. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48(12):606-611.
23. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ, Scolyer RA, Stretch JR, Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1959-1966.
24. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T, Kucera PR, Stehman FB. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: A prospective

- study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1994;73:2626-2632.
25. Gershenwald J, Scolyer R, Gardner J, Hess K, Thompson J, Long G, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th edition. New York: Springer; 2017.p.563-588.
 26. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: An interdisciplinary perspective. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17:1257-1276.
 27. Leitao MM, Cheng X, Hamilton AL, Siddiqui NA, Jurgenliemk-Schulz I, Mahner S, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24:S117-S12.
 28. Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: A clinically and biologically unique disease entity. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(3):345-356.
 29. NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Cutaneous melanoma (Guías de práctica clínica de la NCCN en oncología: melanoma cutáneo). Versión 1. 2023. <https://www.nccn.org>.
 30. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30:1884-1901.
 31. Buchanan DJ, Schlaerth J, Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: Thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(6):1177-1184.
 32. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: A clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery*. 1998;124(1):38-48.
 33. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson BR, Kanter-Lewensohn LR, Lagerlöf B, Ringborg UK. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: Predictors of survival. *Cancer*. 1999;86(7):1285-1293.
 34. Räber G, Mempel V, Jackisch C, Hundeiker M, Heinecke A, Kürzl R, et al. Malignant melanoma of the vulva: report of 89 patients. *Cancer*. 1996;78:2353-2358.
 35. Gadducci A, Carinelli S, Guerrieri ME, Aletti GD. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol*. 2018;150:180-189.
 36. Tseng D, Kim J, Warrick A, Nelson D, Pukay M, Beadling C, et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:229-236.
 37. Nagarajan P, Curry JL, Ning J, Piao J, Torres-Cabala CA, Aung PP, et al. Tumor thickness and mitotic rate robustly predict melanoma-specific survival in patients with primary vulvar melanoma: A retrospective review of 100 cases. *Clin Cancer Res*. 2017;23:2093-2104.
 38. Ditto A, Bogani G, Martinelli F, Di Donato V, Laufer J, Scasso S, et al. Surgical management and prognostic factors of vulvovaginal melanoma. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20:e24-e29.
 39. Lopez S, Guerri R, Brusadelli C, Bogani G, Ditto A, Raspagliesi F. The role of sentinel lymph node mapping in lower genital tract melanoma. *Minerva Ginecol*. 2020;72:384-390.
 40. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;370:599-609.
 41. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Małysiak S, Kowalska M, Zapalska A, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110:2837-2846.
 42. Deken MM, van Doorn HC, Verver D, Boogerd LSF, de Valk KS, Rietbergen DDD, et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer: A randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2020;159:672-680.
 43. Broach V, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Brown CL, Jewell E, Gardner G, et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:383-386.
 44. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013;128:155-159.
 45. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med*. 2017;376:2211-2222.
 46. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer NH, Berking C, et al. Final analysis of DeCOG-SLT trial: no survival benefit for complete lymph node dissection in patients with melanoma with positive sentinel node. *J Clin Oncol*. 2019;37:3000-3008.
 47. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, Ross MI, Guadagnolo BA. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: a 20-year experience. *Cancer*. 2011;117(20):4747-4755.
 48. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:158-166.

MELANOMA PRIMARIO DE CLÍTORIS

49. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer*. 2006;106:375-382.
50. Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018.
51. D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, Lebbé C, Brady B, Neyns B, et al. Efficacy and safety of nivolumab alone or in combination with ipilimumab in patients with mucosal melanoma: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017;35:226-235.
52. Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: A post-hoc analysis of KEYNOTE-001,002,006. *Br J Cancer*. 2018;119:670-674.
53. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I, Laframboise S. Clinical characteristics and treatment response with checkpoint inhibitors in malignant melanoma of the vulva and vagina. *J Low Genit Tract Dis*. 2021;25:146-151.
54. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman R-A, Teitcher J, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA*. 2011;305:2327-2334.
55. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 2013;31:3182-3190.
56. Decoster L, Vande Broek I, Bart N, Françoise M, Baurain JF, Sylvie R, et al. Biomarker analysis in a phase II study of sunitinib in patients with advanced melanoma. *Anticancer Res*. 2015;35:6839-6849.
57. Kalinsky K, Lee S, Rubin KM, Lawrence DP, Iafarte AJ, Borger DR, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with locally advanced or stage IV mucosal, acral, or vulvovaginal melanoma: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2607) *Cancer*. 2017;123:2688-2697.
58. Quintás-Cardama A, Lazar AJ, Woodman SE, Kim K, Ross M, Hwu P. Complete response of stage IV anal mucosal melanoma expressing KIT Val560Asp to the multikinase inhibitor sorafenib. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5:737-740.
59. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:3947-3970.

Early nephrotic syndrome after vaccination for SARS-CoV-2 with Pfizer – BioNTech in a patient with bisalbuminemia

Síndrome nefrótico temprano postvacunación para SARS-CoV-2 con Pfizer – BioNTech en paciente con bisalbuminemia

Jaime Arturo Dulce^{1a}, Gustavo Aroca Martínez^{2b}, Riguey Mercado Marchena^{3c}, Yohana Mantilla Morales^{4d}, Daniel Herrera Martínez^{5e}, Raúl García Tolosa^{6*}

SUMMARY

Background: Nephrotic syndrome (NS) is a clinical syndrome defined by massive proteinuria greater than 3.5 g/24h, responsible for hypoalbuminemia (less than 30 g/L), with resulting hyperlipidemia, edema, and various complications. It is caused by increased permeability through the damaged basement membrane in the renal glomerulus. Etiologies include primary and secondary causes, among which are systemic, metabolic, genetic, infectious, neoplastic, and pharmacological diseases. Among the complications to be considered, the state of hypercoagulability, susceptibility to infections, and an increase in cardiovascular risk should be highlighted. **Case presentation:** A 69-year-old

female patient, without any relevant pathological history, consulted due to a clinical that began a week after the application of the Pfizer-BioNTech vaccine that generated progressive edema of the lower limbs with the first dose and later until anasarca after receiving the second dose. Among the requested paraclinical tests, proteinuria in the nephrotic range, hypoalbuminemia, and hyperlipidemia were obtained. Infectious and autoimmune causes were ruled out, and protein electrophoresis was requested in which bisalbuminemia with distortion in the gamma zone was reported. Renal biopsy reports endocapillary glomerulonephritis. **Conclusions:** The etiology of nephrotic syndrome is diverse, various systemic, infectious, and neoplastic pathologies must be ruled out. The reported case shows that this happens early after the application of the Pfizer-BioNTech vaccine. It is important to report that it occurs in the context of

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.17>

ORCID: 0000-0003-1542-2786¹

ORCID: 0000-0002-9222-3257²

ORCID: 0000-0002-7511-9642³

ORCID: 0009-0000-9441-421X⁴

ORCID: 0009-0007-7027-9739⁵

^aEspecialización en Medicina Interna, Universidad del Sinú, CTG, BOL, CO.1; E-mail: jadulcem@gmail.com

Recibido: 3 de mayo 2023
Aceptado: 12 de mayo 2023

^bDepartamento de Nefrología, Clínica de la Costa, BAQ, ATL, CO. Gustavo J. Aroca-Martínez, MD, PhD. 2; E-mail: garoca1@unisimonbolivar.edu.co;

^cEspecialización en Medicina Interna, Universidad Libre, BAQ, ATL, CO.2; E-mail: rigueyc-mercado@unilibre.edu.co;

^dEspecialización en Medicina Interna, Universidad Libre, BAQ, ATL, CO.2; E-mail: yohanas-mantillam@unilibre.edu.co;

^eEspecialización en Medicina Interna, Universidad Libre, BAQ, ATL, CO.2; E-mail: danielal-herreram@unilibre.edu.co

Correspondencia: Riguey Mercado Marchena. E-mail: rigueyc-mercado@unilibre.edu.co Tel: 3105692927.

bisalbuminemia, which is not triggered by nephrotic syndrome but is observed with some degree of frequency in these patients.

Keywords: Nephrotic syndrome, Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, bisalbuminemia, adverse effect.

RESUMEN

Introducción: El síndrome nefrótico (SN) es un cuadro clínico definido por proteinuria masiva mayor de 3,5 g/24h, responsable de hipoalbuminemia (menor de 30 g/L), con la consiguiente hiperlipidemia, edema y diversas complicaciones. Es causada por el aumento de la permeabilidad a través de la membrana basal dañada en el glomérulo renal. Su etiología es debido a causas primarias y secundarias entre las que se encuentran las enfermedades sistémicas, metabólicas, genéticas, infecciosas, neoplásicas, farmacológicas. Entre las complicaciones a tener en cuenta se deben resaltar el estado de hipercoagulabilidad, la susceptibilidad a infecciones y un incremento en el riesgo cardiovascular. **Presentación del caso:** Paciente femenina de 69 años de edad, sin ningún antecedente patológico de importancia, quien consulta por cuadro clínico que inició una semana posterior a aplicación de vacuna con Pfizer – BioNTech que generó edema progresivo de miembros inferiores con la primera dosis y posteriormente hasta anasarca luego de recibir la segunda dosis. Entre los paraclínicos solicitados se obtuvo una proteinuria en rango nefrótico de 19,3 g/24h, hipoalbuminemia de 1,8 g/dL e hiperlipidemia. Se descartaron causas infecciosas y autoinmunitarias, se solicitó electroforesis de proteínas en las que se reporta bisalbuminemia con distorsión en zona gamma. La biopsia renal informa glomerulonefritis endocapilar. **Conclusiones:** La etiología del síndrome nefrótico es diversa, se deben descartar diversas patologías sistémicas, infecciosas, neoplásicas. El caso reportado muestra que este sucede de una forma temprana posterior a la aplicación de la vacuna Pfizer-BioNTech. Es importante relatar que sucede en el contexto de una bisalbuminemia, la cual no se desencadena por el síndrome nefrótico, pero es observada con algún grado de frecuencia en estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome nefrótico, vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19, bisalbuminemia, efecto adverso.

INTRODUCTION

Nephrotic syndrome (NS) is a clinical syndrome defined by massive proteinuria,

hypoalbuminemia, hyperlipidemia, edema, and various complications in which symptoms such as dyspnea occur. It is caused by increased permeability through the damaged basement membrane in the renal glomerulus, especially infectious or thrombo-embolic. It results from an abnormality of glomerular permeability that may be primarily due to an intrinsic renal disease in the kidneys or secondary due to congenital infections, diabetes, systemic lupus erythematosus, neoplasia, or certain drug use. The diagnostic criteria are shown in Table 1 (1,2).

Table 1. Diagnostic criteria for nephrotic syndrome.

Component	Findings
Proteinuria	Proteinuria 24h > 3-3.5 g Proteinuria/creatinuria ratio > 3-3.5 mg/mg
Hypoalbuminemia	Albuminemia <2.5 g/dL
Edema	Peripheral edema, pleural effusion, ascites
Hyperlipidemia*	Total cholesterol > 350mg/dL

* Not necessary for diagnosis.

The incidence of nephrotic syndrome in North America is estimated to be approximately 3 per 100 000 person-years based on data from the Kaiser Permanente integrated care delivery system, in turn, it was estimated in this cohort that patients with primary NS are 20 times more likely to of developing end-stage renal disease (ESRD) and are at high risk of developing cardiovascular outcomes and death (3). NS is the third cause of end-stage renal disease, after diabetes mellitus and arterial hypertension (4). It continues to remain among the ten leading causes of death in the United States (5). According to systematic reviews, the worldwide incidence of primary glomerulopathies is estimated to be between 0.2-0.8 for minimal change disease, 0.3-1.4 for membranous disease, and 0.2-1.1/per 100 000 people/year for focal and segmental disease (6).

The NS can be classified according to the etiology between primary, corresponding to 75 % of the cases, and secondary in 25 % of these (4). Common primary causes of nephrotic syndrome

are intrinsic kidney diseases, such as membranous nephropathy, minimal-change nephropathy, and focal glomerulosclerosis. Secondary causes include systemic diseases, such as lupus erythematosus, diabetes mellitus, amyloidosis, metabolic, immunological, neoplastic, infectious (bacterial, viral, parasitic), allergic, genetic, drug-related, and others such as Castleman's disease, preeclampsia, sarcoidosis, and malignant hypertension (1). Cases have also been described that are due to post-vaccination states (7,8).

The pathophysiological mechanism by which NS occurs is not fully elucidated; however, the glomerular changes that may lead to proteinuria are damage to the glomerular basement membrane, the endothelial surface, or the podocytes, this leads to an increased permeability of plasma proteins such as albumin (9). Secondary to this, hypoalbuminemia results in a decline in plasma colloid osmotic pressure, in turn causing increased transcapillary filtration of water in the body. Subsequently, this process leads to the development of edema. In addition, a decrease in circulatory volume is generated, so there is the activation of the renin-angiotensin system (RAS) and sodium and water retention. Due to protein losses such as antithrombin III, proteins C and S, as well as increases in acute phase reactants, a hypercoagulable state occurs (10).

Among the main complications that occur in the context of this syndrome are end-stage renal disease, acute kidney injury, thromboembolism, cardiovascular disease, infections, and neoplasms (11).

Since December 2019, the emergence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its associated disease, COVID-19, was reported for the first time in Wuhan, China, has caused a devastating pandemic worldwide and the World Health Organization (WHO) decided to classify it as a pandemic (12). Since then, there have been various ways in which this infectious process has been tried to be managed and, in the same way, how to avoid the complications resulting from this infection has been studied. Among these actions, more than a year after the virus outbreak, various scientific research units and vaccine companies have worked to successfully develop a variety of COVID-19 vaccines. The vaccines can be classified by different technological platforms

into whole virus vaccines, subunit vaccines, viral vector vaccines, and gene vaccines (13). One of them, the Pfizer - BioNTech vaccine contains a nucleoside-modified mRNA that encodes the SARS-CoV-2 spike glycoprotein and is delivered in lipid nanoparticles for more efficient delivery into host cells (14).

Although vaccination is a safe method to control the spread of the COVID-19 pandemic, some side effects have been reported. A study in the United States revealed some adverse effects among individuals who were administered the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. The unpleasant effects included general pain, fatigue, muscle pain, headache, chills, and fever. Other reported side effects were joint pain, nausea, muscle contractions, sweating, dizziness, flushing, loss of appetite, swelling at the injection site, insomnia, itching, tingling, diarrhea, nasal stuffiness, and sensation of heartbeats (15). Both COVID-19 infection and COVID-19 vaccination can be associated with nephrotic syndrome.

A case is presented in which nephrotic syndrome occurs days after the application of the first and second doses of the Pfizer - BioNTech vaccine. It was characterized by massive proteinuria, hypoalbuminemia, hyperlipidemia, and edema up to anasarca, the etiology of NS in a post-vaccination state is discussed.

CASE PRESENTATION

A 69-year-old female patient, mixed race, housewife, from Rioacha, Guajira (Colombia), who presents a 1-month evolution clinical picture consisting of progressive edema of the lower limbs one week after the application of the first dose of vaccine for SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech, a month later the second dose is applied, with which there is a progression of the edema that leads to anasarca and dyspnea, for which she decides to consult. The review by systems did not refer to any additional symptoms. On admission, the patient with normal vital signs, weighing 70.4 kg, with dyspneic facies, auscultation of the lungs with decreased vesicular murmur in the bases, abdomen with a positive ascitic wave, extremities with grade 3 edema of the lower limbs, preserved muscle strength, deep tendon reflexes without alterations.

EARLY NEPHROTIC SYNDROME AFTER VACCINATION

The paraclinical tests on admission (Table 2), report elevated nitrogen levels with creatinine at 2.6 mg/dL, ionogram without changes, transaminases and bilirubin in normal ranges, total protein 4.2mg/dL and albumin 1.8 mg/dL (markedly decreased), complete blood count with normal leukocytes, WHO grade II normochromic normocytic anemia, platelets without alterations, coagulation times at target, partial proteinuria 3.2 g/dL, uroanalysis with proteins 300mg/dL, blood +, urinary sediment 5-7xc, leukocytes 8-10xc.

Table 2. Evolution of paraclinical tests during the hospital stay.

Laboratories	Hospitalization	Day 2	Day 3
Creatinine (mg/dL)	2.6	2.6	2.6
BUN (mg/dL)	40	37	38
Urea (mg/dL)	85.6	79	81
glycemia (mg/dL)	92	81	
Na (mmol/L)	140	140	140
K (mmol/L)	3.5	2.7	3.1
Cl (mmol/L)	110	113	113
Mg (mg/dL)	2.4	2.4	
P (mg/dL)	4.9	4.7	
Total proteins (g/dL)	4.2		4
Albumina (g/dL)	1.8		1.7
Globulins (g/dL)	2.4		2.3
LDH (U/L)	321		
leukocytes	5 400	4700	5 400
Neutrophils (%)	77	40	36
Eosinophils (%)	0.2	3.4	2%
Lymphocytes (%)	16	44.8	51%
Hemoglobin (g/dL)	9.5	8.2	10.5
Hematocrit (%)	28	24	31.4
Platelets	429k	373k	384K
PT (Seg)	10.5	9.9	
PTT (Seg)	35	30.9	
B. Total (mg/dL)	0.2		
B. Direct (mg/dL)	0		
TGO (U/L)	31		23
TGP (U/L)	17		15
Alkaline phosphatase (U/L)	65		
GGT (U/L)	22		
Partial proteinuria (mg)	3 243		
HbA1c		4.98	
Proteinuria 24h (mg/dL)		19 335	

The infectious, autoimmune, and metabolic profiles are normal (Tables 3 and 4). In the diagnostic images, an abdominal ultrasound has been reported to show kidneys without any type of alteration, presence of ascites, and bilateral pleural effusion. The chest CT confirmed the same effusion with passive pulmonary collapse, without condensation, or cardiovascular alterations. Figure 1 describes the main chronological events of the case. Given the clinical findings and complementary tests, it is contextualized as nephrotic syndrome under study for which a renal biopsy is scheduled. She was discharged with management with a RAS inhibitor, statin, and diuretic.

Table 3. Autoimmune and infectious profile and lipid profile.

Laboratories	Day 2
VDRL	(-)
HIV	(-)
HBsAg	(-)
Anti-VHC	(-)
CMV IgG	97.8
CMV IgM	(-)
EB IgG	11.4
EB IgM	0.39
ANAS	(-)
ANTI RO	0.19
ANTI LA	1.18
ANCAS	(-)
AAC	0.87
Anticardiolipin	2.94

CMV: Cytomegalovirus, EB: Epstein Barr, ACC: Anticitrulline antibodies

Table 4. Lipidic profile

Laboratories	Day 3
Total cholesterol (mg/dL)	369
Triglycerides (mg/dL)	291
LDL (mg/dL)	369
HDL (mg/dL)	57

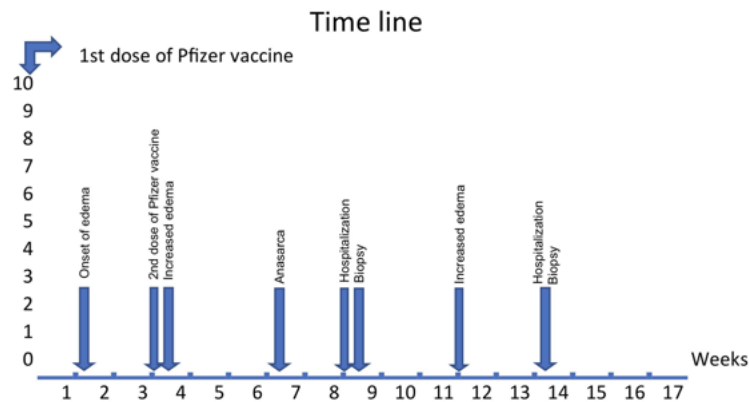


Figure 1. Chronology of events during the clinical course.

Attends control referring persistence of edema and protein electrophoresis report with bisalbuminemia and biopsy reporting glomerular lesion pattern with mesangial proliferation with a probability of diffuse podocytopia, negative

immunofluorescence (Figure 2). Hospitalization is admitted again for biopsy which reports a pattern of exudative diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis-like glomerular lesion with scarring changes (Figure 3).

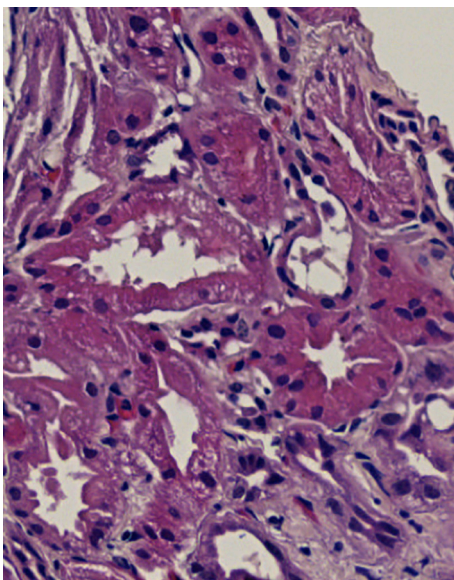


Figure 2. Renal biopsy 1. Hematoxylin-eosin staining. A slight increase in glomerular size is observed with a reduction in Bowman's space, interstitial edema, and vascular congestion, with tubules appearing normal.

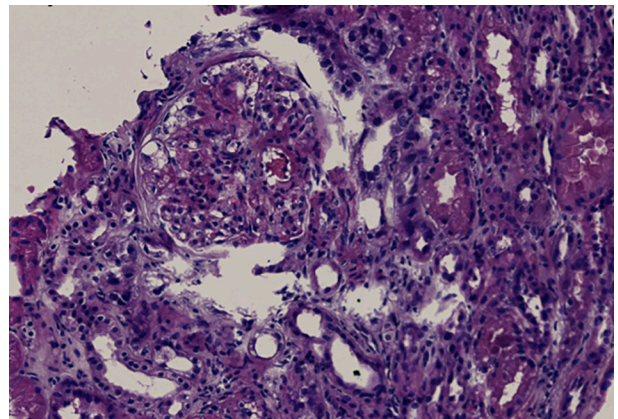


Figure 3. Renal biopsy 2. Hematoxylin-eosin staining. The phenomenon of glomerulomegaly with hypercellularity is observed, with immunohistochemistry corresponding to endocapillary proliferation, areas of mesangial smearing, remnants of neutrophils, and cellular debris.

DISCUSSION

According to the Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering (CSSE) epidemiology group, to date, more than four hundred million COVID-19 cases have been reported, and more than eighteen billion doses have been applied (16). The battle that has been tried to wage against COVID-19 through vaccination has been frontal, thanks to the impact it has had on the disease, it has been possible to reduce morbidity and mortality.

The reported case shows a temporal association between the mRNA-based vaccine and the appearance of progressive edema that led to anasarca meeting the diagnostic criteria for nephrotic syndrome. In the reported biopsy, signs of diffuse podocytopathy were evident. There have been few cases of glomerulopathies that have been reported after the application of the vaccine, however, they have been constantly growing (17-22).

Currently, due to the high vaccination rates, several reports of de novo glomerular disease have been observed in mRNA-based vaccines such as Pfizer or Modern, which have chronological confirmation after their application (8,23). Among the most frequent glomerulopathies according to the reported findings are IgA glomerulopathy and minimal change glomerulopathy (24).

The mechanisms involved in the pathogenesis of post-vaccination glomerular disease have not yet been fully clarified, it is probably related due to the release of interleukin-2, TNF- α , interferon γ that produce a direct lesion in the podocyte (25,26). These are the injury mechanisms that have been previously described in the development of podocytopathies (27). There are still insufficient data on other genetic factors that are related to post-vaccination glomerulopathies. It is under discussion whether genetic analyzes remain in certain patients that could predict the appearance of post-vaccination glomerulopathy, this is due to the protective effect of the vaccine and its impact on mortality, which is why it is necessary to continue with the application of these vaccines. Especially at present when the dominant variant for SARS-CoV-2 is Omicron, whose main characteristic is its high transmission

and therefore the high risk of complications associated with COVID-19.

Whether there is a direct SARS-CoV-2 renal infection remains controversial, and data remain limited (28,29). Despite the increasing number of cases with glomerulopathies, the risk of idiosyncratic reactions and therefore recurrence in patients who already have minimal change glomerulopathy is still unknown. Therefore, clinicians need to consider the possible association between nephrotic syndrome and COVID-19 infection or vaccination so that they can be vigilant to the presence of signs and be prepared to give the appropriate management.

In conclusion, nephrotic syndrome is a possible complication of both COVID-19 infection and the COVID-19 vaccine and should be considered in patients exhibiting sudden onset edemas or deterioration in kidney function (29). While most cases respond to standard treatment, clearer guidelines will need to be developed once more data is available.

Financing. This research did not receive external funding.

Conflicts of interest. The authors declare they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Kodner C. Diagnosis and management of nephrotic syndrome in adults. *Am Fam Physician*. 2016;93(6):479-485.
2. Shin J II, Kronbichler A, Oh J, Meijers B. Nephrotic Syndrome: Genetics, Mechanism, and Therapies. *Biomed Res Int*. 2018;2018:1-2.
3. Go AS, Tan TC, Chertow GM, Ordonez JD, Fan D, Law D, et al. Primary Nephrotic Syndrome and Risks of ESKD, Cardiovascular Events, and Death: The Kaiser Permanente Nephrotic Syndrome Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(2):2303-2314.
4. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2020;47(4):597-613.
5. Heron M. Deaths: Leading Causes for 2018. *Natl Vital Stat reports from Centers Dis Control Prev Natl*

- Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst. 2021;70(4):1-115.
6. McGrogan A, Franssen C, De Vries C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: A systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transpl.* 2011;26:414-430.
 7. De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Roy MC, Boucher FD, Gagné H, et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine.* 2019;37(35):4996-5002.
 8. Thappy S, Thalappil SR, Abbarh S, Al-Mashdali A, Akhtar M, Alkadi MM. Minimal change disease following the Moderna COVID-19 vaccine: first case report. *BMC Nephrol.* 2021;22(1).
 9. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* 2003;63(3):809-825.
 10. Goldman L, Ausiello D, Schafer A. Goldman-Cecil. *Tratado de medicina interna.* 26th edition. Sciences EH, editor. Barcelona, España; 2021.p.2657.
 11. Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, et al. Incidence of remission and relapse of proteinuria, end-stage kidney disease, mortality, and major outcomes in primary nephrotic syndrome: The Japan Nephrotic Syndrome Cohort Study (JNSCS). *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(6):526-540.
 12. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol.* 2021;12.
 13. Motamedi H, Ari MM, Dashtbin S, Fathollahi M, Hossainpour H, Alvandi A, et al. An updated review of globally reported SARS-CoV-2 vaccines in preclinical and clinical stages. *Int Immunopharmacol.* 2021;96:107763.
 14. Patela R, Kakia M, Potluria VS, Kaharb P, Khanna D. A comprehensive review of SARS-CoV-2 vaccines: Pfizer, Moderna & Johnson & Johnson. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2022;18(1):e2002083.
 15. Kalyan Kadali RA, Janagama R, Peruru S, Gajula V, Madathala RR, Nikhita Chennaiahgari N, et al. Non-life-threatening adverse effects with COVID-19 mRNA-1273 vaccine: A randomized, cross-sectional study on healthcare workers with detailed self-reported symptoms. *J Med Virol.* 2021;93(7):4420-4429.
 16. University JH. Coronavirus resource center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE). 2022.
 17. Hanna J, Ingram A, Shao T. Minimal Change Disease After First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine: A Case Report and Review of Minimal Change Disease Related to COVID-19 Vaccine. *Can J Kidney Heal Dis.* 2021;8:1-5.
 18. Kobayashi S, Fugo K, Yamazaki K, Terawaki H. Minimal change disease soon after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Clin Kidney J.* 2021;14(12):2606-2607.
 19. Tan HZ, Tan RY, Choo JCJ, Lim CC, Tan CS, Loh AHL, et al. Is COVID-19 vaccination unmasking glomerulonephritis? *Kidney Int.* 2021;100(2):469-471.
 20. Timmermans SAMEG, Busch MH, Abdul-Hamid MA, Frenken LAM, Aarnoudse AJ, van Paassen P. Primary Podocytopathies After COVID-19 Vaccination. *Kidney Int Reports.* 2022;3-5.
 21. Dormann H, Knuppel A, Amann K, Erley C. Nephrotic syndrome after vaccination against COVID-19: Three new cases from Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:662-663.
 22. Lebedev L, Sapojnikov M, Wechsler A, Varadi-Levi R, Zamir D, Tobar A, et al. Minimal Change Disease Following the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis.* 2021;78(1):142-145.
 23. Li NL, Coates PT, Rovin BH. COVID-19 vaccination followed by activation of glomerular diseases: Does association equal causation? *Kidney Int.* 2021;100(5):959-965.
 24. Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, Zoghby Z, Garg A, Hogan MC, et al. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Reports.* 2021;6(12):2969-2978.
 25. Bomback AS, Kudose S, D'Agati VD. De Novo and Relapsing Glomerular Diseases After COVID-19 Vaccination: What Do We Know So Far? *Am J Kidney Dis.* 2021;78(4):477-480.
 26. Izzedine H, Bonilla M, Jhaveri KD. Nephrotic syndrome and vasculitis following SARS-CoV-2 vaccine- true association or circumstantial? *Nephrol Dial Transpl.* 2021;36:1565-1569.
 27. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):1-24.
 28. Lau WL, Zuckerman JE, Gupta A, Kalantar-Zadeh K. The COVID-Kidney Controversy: Can SARS-CoV-2 Cause Direct Renal Infection? *Nephron.* 2021;145(3):275-279.
 29. Cancarevic I, Nassar M, Medina L, Sánchez A, Parikh A, Hosna A, et al. Nephrotic Syndrome in Adult Patients With COVID-19 Infection or Post COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. *Cureus.* 2022;14(9):e29613.

Endoscopic transsphenoidal surgery and Haddad nasoseptal flap of Rathke's cleft cysts

Cirugía endoscópica transesfenoidal y colgajo nasoseptal de Haddad de quistes de la hendidura de Rathke

Muhammad Fadjar Perkasa

SUMMARY

Introduction: Rathke's cleft cysts (RCC) grow formed from remnants of the embryologic Rathke's pouch and are often found incidentally in the sellar or suprasellar region. These lesions are usually asymptomatic in most people. However, as the cyst progressively enlarges, they may develop symptoms typical of RCC, including headache, vision loss, and endocrine dysfunction. The diagnosis procedure involves an MRI scan of the pituitary gland. The endoscopic transsphenoidal approach has become the most common surgical approach to treat RCC. In the last 15 years, endonasal endoscopy has been widely used in the surgical management of these lesions. **Case report:** A 58-year-old Asian woman was reported mainly with a complaint of headache that had increased over the last two months, occasional nausea and vomiting, and blurred vision experienced for 1 month. A contrast brain MRI showed a suprasellar mass consistent with Rathke's cleft cyst. The patient underwent surgery along with an ophthalmologist

to remove the tumor by endoscopic transsphenoidal approach. **Conclusion:** RCC is a benign lesion that causes symptoms in a minority of patients. Headache, vision loss, and endocrine dysfunction are the most common symptoms. Transsphenoidal surgery is the preferred option for patients with symptoms of RCC.

Keywords: Transsphenoidal, endoscopic, Haddad nasoseptal flap, Rathke's cleft cyst.

RESUMEN

Introducción: Los quistes de la hendidura de Rathke (CCR) crecen formados a partir de remanentes de la bolsa embriológica de Rathke, y frecuentemente se encuentran incidentalmente en la región selar o supraselar. Estas lesiones suelen ser asintomáticas en la mayoría de las personas. Sin embargo, a medida que el quiste crece progresivamente, puede desarrollar síntomas típicos del CCR, como dolor de cabeza, pérdida de la visión y disfunción endocrina. El procedimiento de diagnóstico implica una resonancia magnética de la glándula pituitaria. El abordaje endoscópico transesfenoidal se ha convertido en el abordaje quirúrgico más común para tratar el CCR. En los últimos 15 años, la endoscopia endonasal ha sido ampliamente utilizada en el manejo quirúrgico de estas lesiones. **Presentación de caso:** Se reporta que una mujer asiática de 58 años se quejaba principalmente de dolor de cabeza que había aumentado en los últimos dos meses, náuseas y vómitos ocasionales y visión borrosa desde hacía 1 mes. Una resonancia magnética cerebral con contraste mostró una masa supraselar compatible con un quiste de la hendidura de Rathke. La paciente fue intervenida quirúrgicamente junto

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.18>

ORCID: 0000-0002-8861-1476

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery
Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia
E-mail: perkasa715@gmail.com

Recibido: 25 de febrero 2023

Aceptado: 24 de mayo 2023

con un oftalmólogo para extirpar el tumor mediante abordaje endoscópico transesfenoidal. Conclusión: El CCR es una lesión benigna que causa síntomas en una minoría de pacientes. El dolor de cabeza, la pérdida de visión y la disfunción endocrina son los síntomas más comunes. La cirugía transesfenoidal es la opción preferida para pacientes con síntomas de RCC.

Palabras clave: *Transesfenoidal, endoscópico, colgajo nasoseptal de Haddad, quiste de la hendidura de Rathke.*

INTRODUCTION

The pituitary gland is a pea-sized oval structure, suspended from the underside of the brain by the pituitary stalk (known as the infundibulum). It sits within a small depression in the sphenoid bone, known as the sella turcica ("Turkish saddle"). Anatomically, the pituitary gland is a "two-in-one" structure consisting of the anterior pituitary (adenohypophysis) and the posterior pituitary (neurohypophysis) (1,2). In the early phase of pituitary gland development, the adenohypophysis is derived from an outpouching of the roof of the pharynx (stomadeum), called Rathke's pouch. It is composed of glandular epithelium and secretes several hormones. Neurohypophysis consists of nervous tissue. It arises from the embryonic forebrain and is, in essence, an extension of the hypothalamus. The location where the anterior and posterior glands meet is called Rathke's pouch (1). In normal conditions, this pouch closes as the cells develop, but it often leaves a mark in the process, which becomes a fissure. Occasionally, the larger marks can become cysts, commonly called Rathke's Cleft Cysts (RCC) (3).

RCC is often asymptomatic. In some cases, the cyst is discovered incidentally when the patient is undergoing Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination (4). Large cysts may cause symptoms as they press on the surrounding tissue structures. An enlarged RCC may cause headaches, visual disturbances, and endocrine dysfunction (3,4). Hyperprolactinaemia and growth hormone deficiency are relatively common endocrinological findings associated with RCC, followed by hypocortisolemia and hypogonadism (5).

MRI remains the preferred modality to diagnose RCC and to differentiate RCC from other cystic sellar lesions. For more valid results in diagnosing RCC, it is necessary to rule out other possibilities, such as arachnoid cysts, pituitary adenoma, and craniopharyngioma (4).

The endoscopic transsphenoidal approach has evolved into the preferred surgical approach to treat RCC. This approach removes the tumor without disturbing the brain or optic nerve (6,7). We report a case of Rathke's cleft cyst successfully treated with a transsphenoidal endoscopic approach, according to the surgical case report guidelines.

CASE REPORT

The Neurosurgery Department consulted a 58-year-old Asian woman who presented a main complaint of headache that increased over the last 2 months, increasingly aggravated, with occasional nausea and vomiting, and blurred vision that has worsened since last month (Figure 1). The headache was slightly relieved when taking analgesics, but only temporarily.



Figure 1. The clinical picture of the patient (with the approval of the patient).

ENDOSCOPIC TRANSPHENOIDAL SURGERY

Physical examination revealed no abnormalities. Examination by an ophthalmologist showed an isochor pupil \varnothing 2/2 mm, +/- light reflex, VOD 6/60, and VOS 2/60. Anterior rhinoscopy, otoscopy, and pharyngoscopy found no abnormalities. A Contrast-enhanced brain MRI showed a well-defined hyperintense mass with regular margins, size \pm 2.37 x 2.19 x 3.26 cm

suggestive of suprasellar pressing on the chiasma opticum consistent with Rathke's cleft cyst (Figure 2). Laboratory results showed hypothyroidism with decreased FT4 (0.50 ng/dL). Joint surgery with Neurosurgeons and otorhinolaryngologists collaboration in these skull base approaches was planned for cyst removal.

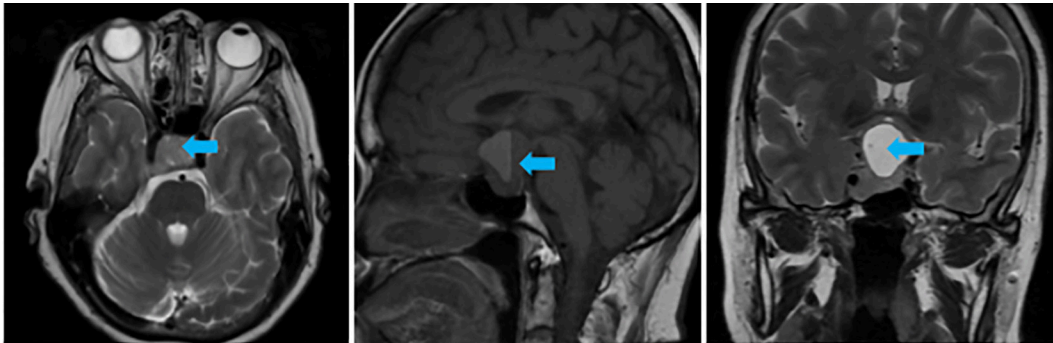


Figure 2. MRI brain with contrast of the patient. Suprasellar mass (blue arrow) pressing the optic chiasma consistent with Rathke cleft cyst. (Images were taken from personal literature).

The surgical procedure was performed under general anesthesia using the Transnasal Endoscopic Surgery technique with Haddad Nasoseptal Flap (HNP) (Figure 3). The sphenoid ostium was identified by cutting the inferior half of the superior concha of the left nasal cavity.

Hadad flap is prepared by making two horizontal incisions on the septum nasi. Free the rostrum from its attachment to the mucosa of the sphenoid sinus, the expulsion of the rostrum, exposing the dura mater and cyst capsule.

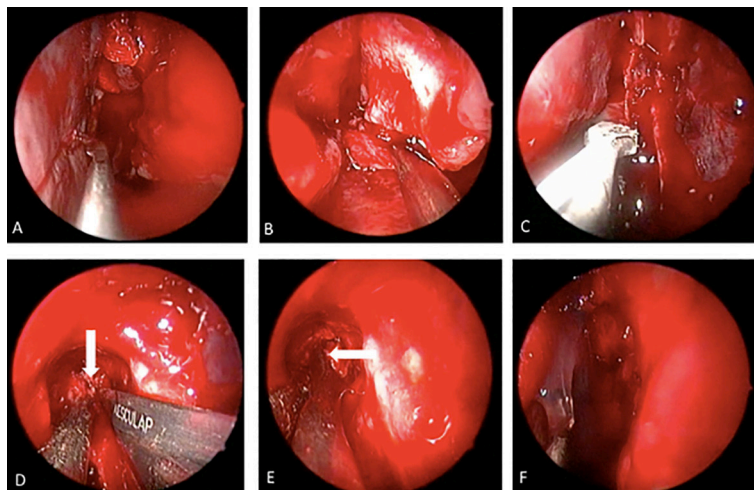


Figure 3. Transsphenoidal endoscopic surgery procedure. (A) Making two horizontal incisions on the septum for the Hadad flap. (B) Elevation of the septal mosaics for the nasoseptal flap. (C) Sculpting the rostrum. (D) opening the pituitary gland layer for visualization of the cyst (white arrow) (E) curettage and debulking the cyst (F) applying fibrin glue to attach the flap. (Images were taken from personal literature).

The patient was admitted to the Intensive Care Unit (ICU) postoperatively. General condition was good. The patient was conscious, no active bleeding from the nasal cavity. The patient received board-spectrum antibiotics and analgesics. The anterior tamponade was removed 3 days later, and the neurosurgeon discharged the patient after being treated for 5 days after surgery.

The patient was controlled for the first time in the outpatient department with complaints of reduced headache and slight pain in the surgical site. The patient submitted the histology results, which showed ciliated columnar epithelium in the characteristics of Rathke's cleft cyst (Figure 4).

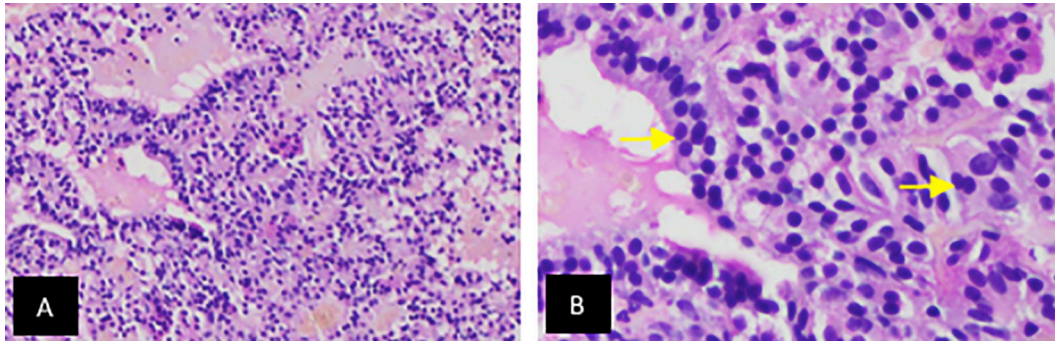


Figure 4. Histology results of the operated tumor. Hematoxylin and eosin staining at (A) 20x and (B) 100x show a ciliated columnar epithelium (yellow arrow). (Images were taken from personal literature).

DISCUSSION

Rathke's cleft cysts (RCCs) are relatively common, benign, nonneoplastic, and intra- and suprasellar lesions originating from the remnant of Rathke's pouch lesions composed typically of a thin cyst wall enclosing a mucous, gelatinous, or caseous liquid core (6). Most RCCs are small and asymptomatic, with an incidence of up to 22 % on routine autopsies (7). A few may grow large enough to cause the tumor mass pressure on the surrounding tissue structures and cause significant pituitary dysfunction, including temporary and permanent diabetes insipidus (DI), visual field deficit, and headache, particularly frontal episodic headache. Cysts are sometimes found for different reasons when patients perform MRIs (4).

Symptoms of RCC usually occur in the 4th or 5th decade of life, with a slightly higher prevalence in women (3). Blurred vision is caused when the cyst grows into the brain cavity, pressing on

the optic nerve (3,4). Increased pressure on the normal gland also can cause hypopituitarism (5). Symptoms of hypopituitarism include loss of appetite, weight loss, fatigue, decreased energy, decreased mental function, and dizziness (10). This 58-year-old Asian woman presented a main complaint of headache that increased over the last 2 months, with occasional nausea and vomiting, and blurred vision.

All patients with cystic sellar lesions should undergo a multidisciplinary preoperative evaluation consisting of appropriate ophthalmological, endocrinological, and neuroimaging studies (3,5). Laboratory examinations include serum levels of prolactin, thyroid function, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (5).

MRI remains the primary modality in diagnosing RCC and differentiating RCC from other cystic sellar lesions. On MRI images, RCC often appears as round or ovoid lesions located in the sellar region. The intensity of the cystic contents on contrast-enhanced MRI images

shows high variability on T1 and T2 sequences and correlates with the nature of the cystic contents (4). A Contrast-enhanced brain MRI of the patient showed a well-defined hyperintense mass with regular margins, size $\pm 2.37 \times 2.19 \times 3.26$ cm suggestive of suprasellar pressing on the chiasma opticum consistent with Rathke's cleft cyst (Figure 2).

The gold standard for confirming the diagnosis of RCC is histopathological analysis. Hematoxylin and eosin analysis usually shows a simple columnar or cuboidal epithelium, often with ciliated or mucinous goblet cells (11). Pseudostratified columnar cells are also frequently observed. In this case, it was found to be ciliated columnar epithelium, as seen in Figure 4.

These lesions are usually asymptomatic in the majority of people and do not require surgical management and can be monitored using periodic imaging evaluation (3). However, if progressive symptoms occur, such as persistent headaches, visual disturbances, and underlying laboratory evidence of endocrine dysfunction, surgery is the main treatment option (6,7). In this patient, there were symptoms of persistent headache and visual disturbances that had worsened over the past 2 months. Therefore, surgery was the best option for the patient.

There are two surgical approaches: transphenoidal endonasal surgery and transcranial surgery (craniotomy) (4). Transsphenoidal endonasal surgery is preferred for treating the pituitary gland (6,7). The advantages of endonasal surgery over craniotomy surgery include a minimally invasive approach, anatomically more direct targeting, no facial scarring, less brain and neurovascular structures trauma, faster devascularisation of the blood supply to the tumor, and good visualization of relevant anatomical structures (6). We, therefore, decided to perform endoscopic transsphenoidal surgery on this patient.

Nie et al. (13) compared the clinical outcomes of transcranial and endoscopic endonasal surgery (EES) in skull base surgery. Of the total 273 patients studied from this retrospective study, The EES group had a greater gross total resection (GTR) rate (89.8 % EES vs. 77.3 % TCS) and a lower rate of hypopituitarism (53.4 % EES vs. 68.1 % TCS). More patients in the EES group

with preoperative visual deficits experienced improvement after surgery (74.5 % EES vs. 56.3 % TCS). However, Salama (12) believes that a transcranial approach is still needed in some cases of large pituitary adenomas and significant expansion laterally, anteriorly, or superiorly, as well as in patients with recurrence after previously undergoing a transsphenoidal approach (14).

Closing skull base defects with an endoscopic approach using a nasoseptal flap (also known as Hadad-Bassagasteguy flap) is an option. The Hadad-Bassagasteguy flap is a vascularised pedicle flap of the mucoperiosteum and mucoperichondrium of the septum nasi blooded by the nasoseptal artery, a terminal branch of the internal maxillary artery (15).

CONCLUSIONS

Rathke's cleft cysts are benign that cause symptoms in a small proportion of patients. Headache, vision loss, and endocrine dysfunction are the most common complaints. Surgery with a transsphenoidal endoscopic approach is the first choice in RCC cases. It offers satisfactory results that correlate well with symptomatic improvement, improved pituitary function, and minimal complications.

REFERENCES

1. Alatzoglou KS, Gregory LC, Dattani MT. Development of the Pituitary Gland. *Compr Physiol*. 2020;10(2):389-413.
2. Dorton AM. The pituitary gland: embryology, physiology, and pathophysiology. *Neonatal Netw*. 2000;19(2):9-17.
3. Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;6(2):151-160.
4. Zada G. Rathke cleft cysts: A review of clinical and surgical management. *Neurosurg Focus*. 2011;31(1):E1.
5. Dadej D, Skraba K, Matyjaszek-Matuszek B, Świrska J, Ruchała M, Ziennicka K. Presenting symptoms and endocrine dysfunction in Rathke cleft cysts - a two-center experience. *Endokrynol Pol*. 2021;72(5):505-511.

6. Mendelson ZS, Husain Q, Kanumuri VV, Eloy JA, Liu JK. Endoscopic transsphenoidal surgery of Rathke's cleft cyst. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):149-154.
7. Xie T, Hu F, Yu Y, Gu Y, Wang X, Zhang X. Endoscopic endonasal resection of symptomatic Rathke cleft cysts. *J Clin Neurosci*. 2011;18(6):760-762.
8. Binning MJ, Gottfried ON, Osborn AG, Couldwell WT. Rathke cleft cyst intracystic nodule: A characteristic magnetic resonance imaging finding. *J Neurosurg*. 2005;103:837-840.
9. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1 000 unselected autopsy specimens. *Radiology*. 1994;193:161-164.
10. Mukherjee JJ, Lee CH, Ong PL, Teo J. Panhypopituitarism due to pituitary cyst of Rathke's cleft origin - two case reports. *Ann Acad Med Singap*. 2001;30(6):651-655.
11. Mukherjee JJ, Islam N, Kaltsas G, Lowe DG, Charlesworth M, Afshar F, et al. Clinical, Radiological and Pathological Features of Patients with Rathke's Cleft Cysts: Tumors That May Recur. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(7):2357-2362.
12. Salama MM, Rady MR. Transcranial approaches for pituitary adenomas: Current indications and clinical and radiological outcomes. *Egypt J Neurosurg*. 2021;36(21):1-8.
13. Nie C, Ye Y, Wu J, Zhao H, Jiang X, Wang H. Clinical Outcomes of Transcranial and Endoscopic Endonasal Surgery for Craniopharyngiomas: A Single-Institution Experience. *Front in Oncol*. 2022;12:755342.
14. Brunworth J, Lin T, Keschner DB, Garg R, Lee JT. Use of the Hadad-Bassagasteguy Flap for Repair of Recurrent Cerebrospinal Fluid Leak after Prior Transsphenoidal Surgery. *Allergy & Rhinology*. 2013;4(3):e155-61.
15. Wardas P, Tymowski M, Piotrowska-Seweryn A, Markowski J, Ładziński P. Hadad-Bassagasteguy flap in skull base reconstruction - current reconstructive techniques and evaluation of criteria used for qualification for harvesting the flap. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2019;14(2):340-347.

Acute electrocardiographic correlates post heart transplant in a non-compacted myocardium obese patient: A case report

Correlaciones electrocardiográficas agudas tras el trasplante cardíaco en un
paciente obeso con miocardio no compactado: reporte de caso

Francisco Antônio da Cunha-Ferreira^{1a}, Fernando Augusto Alves da Costa^{2b}, José Ramón Lanz-
Luces^{3b*}, Augusto Antonio Gómez Ocando^{4c}, José Daniel Lanz-Souquet^{5d}

SUMMARY

This work describes a patient with non-compacted myocardium with a very low ejection fraction, type I obesity, with a history of atrial septal defect (ASD) correction, who underwent heart transplantation and the immediate electrocardiographic changes after the procedure. The immediate alterations included atrial fibrillation with a high ventricular response, bradycardia requiring pacing, and alterations due to right ventricular pressure overload (right bundle branch block). After the initial perioperative course, we observed good evolution after transplantation and clinical treatment. At the one-year follow-up, the patient remained without signs of rejection and with

grade I functional capacity, free of cardiovascular events.

Keywords: Heart transplant, electrocardiographic changes, atrial fibrillation, right bundle-branch block, arrhythmias.

RESUMEN

Este trabajo describe un paciente portador de miocardio no compactado con fracción de eyección muy baja, obesidad tipo I, con antecedentes de corrección de comunicación interauricular (CIA), sometido a trasplante cardíaco y los cambios electrocardiográficos inmediatos tras el procedimiento. Entre las alteraciones inmediatas destaca la fibrilación auricular con alta respuesta ventricular, bradicardia

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.19>

ORCID: 0009-0004-4835-3355¹

ORCID: 0000-0003-2252-2435²

ORCID: 0000-0003-2460-7651³

ORCID: 0009-0001-1249-1930⁴

ORCID: 0000-0001-8232-0339⁵

^aMD, Clinical Cardiologist - Beneficência Portuguesa Hospital. Maestro Cardim street 637, Bela Vista - 01323-001, São Paulo - SP, Brasil.

Recibido: 3 de mayo 2023
Aceptado: 2 de junio 2023

^bMD, PhD in Cardiology - Beneficência Portuguesa Hospital. Maestro Cardim street 637, Bela Vista - 01323-001, São Paulo - SP, Brasil.

^cMD, Augusto Antonio Gomez Ocando – Southern Surgical Center, Local N°12, San Miguel street, 2102, Maracay - Aragua, Venezuela.

^dMD - Lanz Clinical Laboratory. Medical Center Annex, PB, Local N° 4, Las Avenidas, 6201, Maturin - Monagas, Venezuela

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

con necesidad de marcapaso y alteraciones debidas a sobrecarga de presión ventricular derecha (bloqueo de rama derecha). Tras el curso perioperatorio inicial, observamos buena evolución tras el trasplante y el tratamiento clínico. En seguimiento al año, permaneció sin signos de rechazo y con capacidad funcional grado I, libre de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: *Trasplante cardíaco, alteraciones electrocardiográficas, fibrilación auricular, bloqueo de ramo derecho, arritmias.*

INTRODUCTION

Heart transplantation is the treatment of choice in patients with end-stage heart failure (1). In the specific case of non-compacted cardiomyopathy, heart transplantation currently provides the highest survival rate in these patients (2). On the other hand, although the pathology is associated with genetic causes, recent meta-analyses show that it has the same heart failure prognostic degree compared to dilated heart disease, despite having a higher number of hospitalizations (3). The reversible cardiac rhythm alterations in the postoperative period have been described as signs of acute rejection, generally reverted with a steroid pulse and normalization of the right ventricle pressures (4). Among all arrhythmias, the authors describe a worse prognosis per year in patients who had previously atrial fibrillation before transplant (5). Moreover, no literature has been reported that includes perioperative electrocardiographic changes addressing this particular cardiomyopathy.

Case report

We present a male patient from Belém with a history of late surgical correction of an atrial septal defect (ASD) at 26 years, diagnosed in a hospital routine evaluation. At that time, he had an excellent postoperative course and reported improvements in his ability to make usual efforts, which he had previously interpreted as normal for his lifestyle. During a late follow-up, and forty-two years old, the patient again noticed dyspnea and edema in the lower limbs over the last twelve months. He sought a cardiologist in his region, who diagnosed heart failure according to New

York Heart Association (NYHA) classification as functional class IV, difficult to control despite optimized medication, which at the time was sacubitril-valsartan 49/51 mg, furosemide 20 mg, spironolactone 25 mg, and carvedilol 25 mg twice a day.

Due to the continuation of symptoms, the patient sought treatment at the Beneficência Portuguesa Hospital for a more thorough assessment of the problem. An echocardiogram showed a significant increase of cavities, left ventricular (LV) diastolic diameter: 72 mm and systolic: 63 mm, left atrium: 50 mm, septum: 9 mm, and posterior wall 10 mm. Myocardial motility severely affected: diffuse hypokinesia of the LV with an ejection fraction of 27 %, systolic displacement of the tricuspid annulus (TAPSE): 12 ms and S' wave: 7 cm/s, pulmonary arterial pressure: 60 mmHg, in the presence of significant tricuspid insufficiency, and moderate mitral insufficiency, with thrombus located in the right ventricle (RV) apical inferior wall and the apical portion of the LV basal inferoseptal wall, in addition to signs suggestive of non-compacted myocardium (ventricular trabeculation). There was a lack of familial history relationship with the cardiomyopathy.

A Magnetic Resonance Imaging (MRI) upon admission showed significant cardiac chambers enlargement, right ventricle (RV) systolic dysfunction (9 %) and left ventricular (LV) at 10 %, presence of interatrial septal patch with a residual flow, increased RV trabeculation and LV lateral wall trabeculation. Furthermore, thrombus in the apical-inferior wall of the RV, as well as the apical septal and apical-inferior walls of the LV. A cardiopulmonary test was also performed, with a VO_2 maximal of 14 mL/kg/min.

The patient initiated anticoagulant therapy and achieved therapeutic optimization. After 15 days of hospitalization and clinical improvement, the patient was discharged, however, had new hospital admission eight days later, requiring intensive care and inotropic support. In this new hospitalization, a transesophageal echocardiogram showed the absence of intracavitary thrombi, and the patient underwent right heart catheterization with vasoreactivity tests with sodium nitroprusside, obtaining a good response. We found a significant reduction in pulmonary hypertension (60->40 mmHg),

ACUTE ELECTROCARDIOGRAPHIC CORRELATES

pulmonary capillary (32→18 mmHg), and a drop in almost 50 % of systemic vascular resistance: from 2.88 →1.79 dyn.sec.cm⁻⁵.

The patient remained in the intensive care unit since admission on Milrinone 0.5 μg/kg/min with difficult weaning and was evaluated by the heart transplant team, based on the clinical picture and complementary exams above, in conjunction with the approval perspective of the patient as the best path, indicated heart transplantation.

The transplant was performed on February 28, 2020, with a young donor organ, 18 years old, without previous disease, the victim of a car accident. Total ischemia time was 168 minutes (113 min cold and 55 min hot). In the immediate postoperative period, the patient evolved with a high ventricular response atrial fibrillation (reversed with amiodarone) and right bundle branch block, with deep S at V5-V6, lengthening the QRS complexes and denoting acute right ventricular overload (Figure 1).

Subsequently, the patient became pacemaker dependent due to severe sinus bradycardia but without hemodynamic instability (Figure 2). In the subsequent days, without further pacemaker need, the QRS complex narrowed, and the S

on the precordial leads disappeared (Figure 3), coinciding with a drop in the pulmonary artery pressure from 24 to 19 mmHg and a cardiac output increase, from 4.6 to 6.1 by a Swan-Ganz catheter assessment.

The pathological examination confirmed the hypothesis of non-compacted myocardium with involvement of the lateral and posterior walls of the left ventricle, more evident in the apical half, and mural thrombosis in the organization process in the anteroseptal wall with accumulation of hemosiderin pigment, besides moderate myocardial hypertrophy. On March 12, 2020, the patient undergoes an endomyocardial biopsy (8 fragments), verifying the absence of histological and immunohistochemical findings or humoral rejection.

The patient was discharged from the hospital in good clinical condition after 38 days of transplantation, reversing the QRS narrowing and keeping a right branch block (Figure 4). After one year of a heart transplant and local clinical follow-up, the patient had no criteria for organ rejection or other cardiovascular events, evolved in NYHA functional class I, and was referred to his original city for further continuous health monitoring.

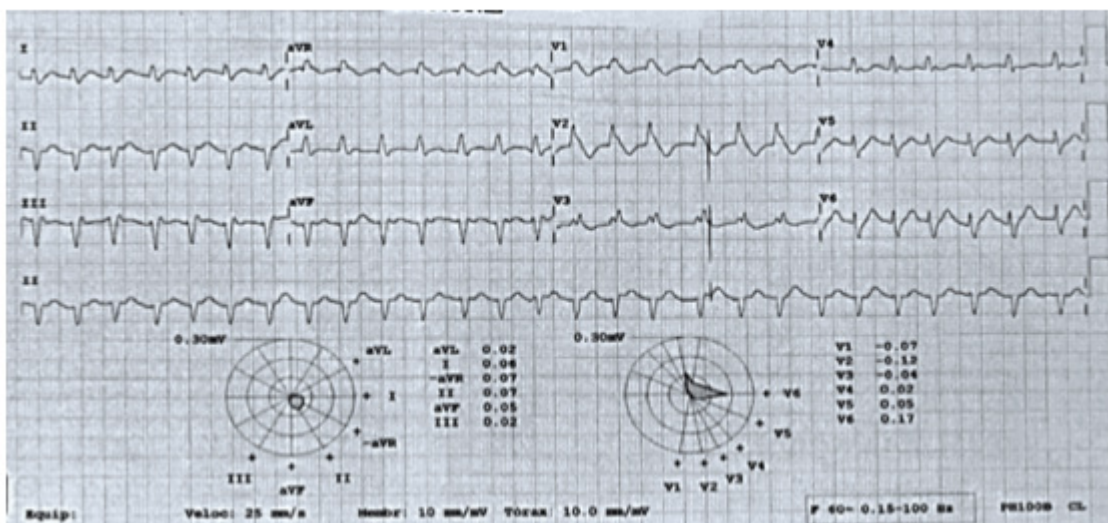


Figure 1. Immediate postoperative electrocardiogram showing atrial fibrillation.

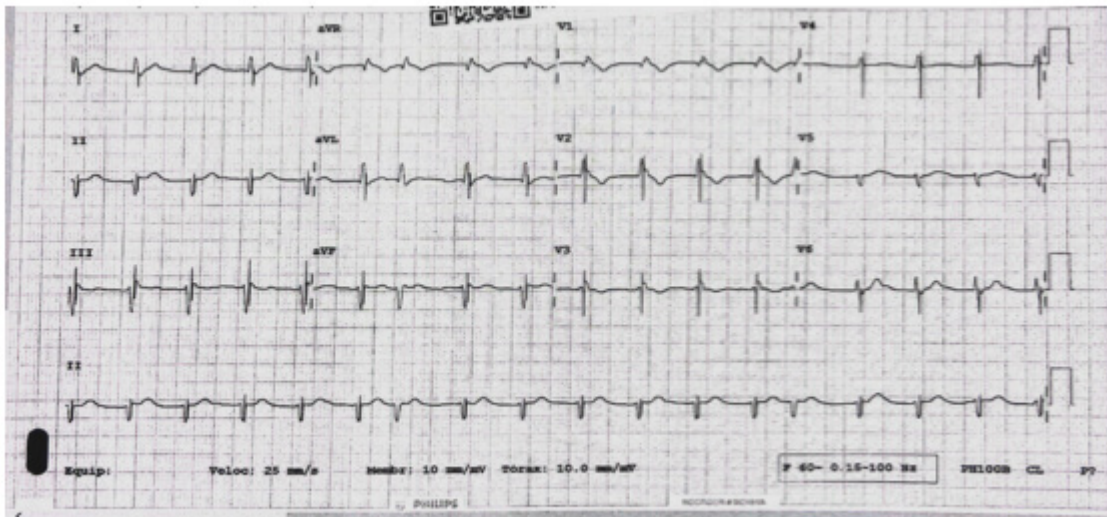


Figure 2. Electrocardiogram in pacemaker rhythm.

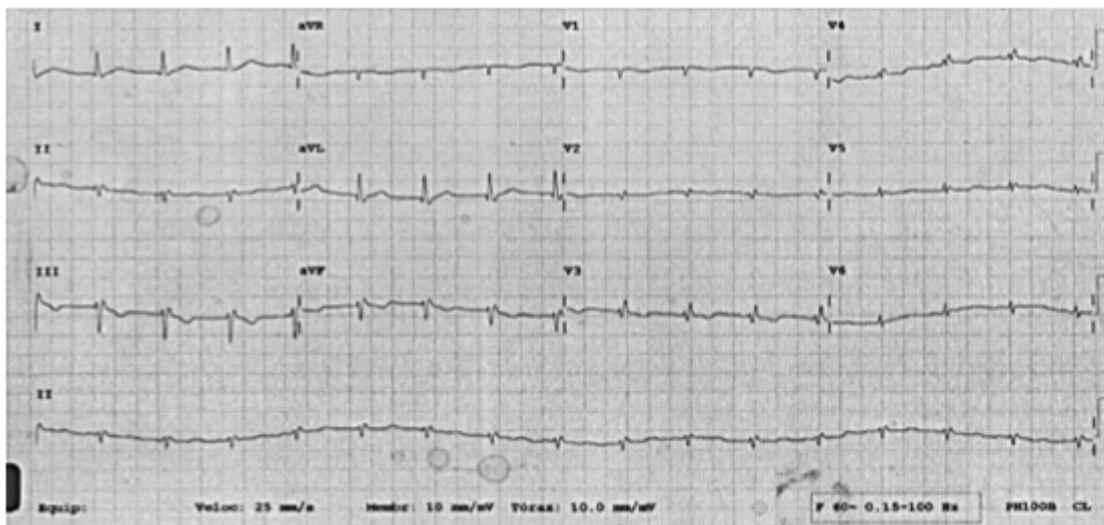


Figure 3. Electrocardiogram with QRS narrowing in concordance with pulmonary pressure fall.

ACUTE ELECTROCARDIOGRAPHIC CORRELATES

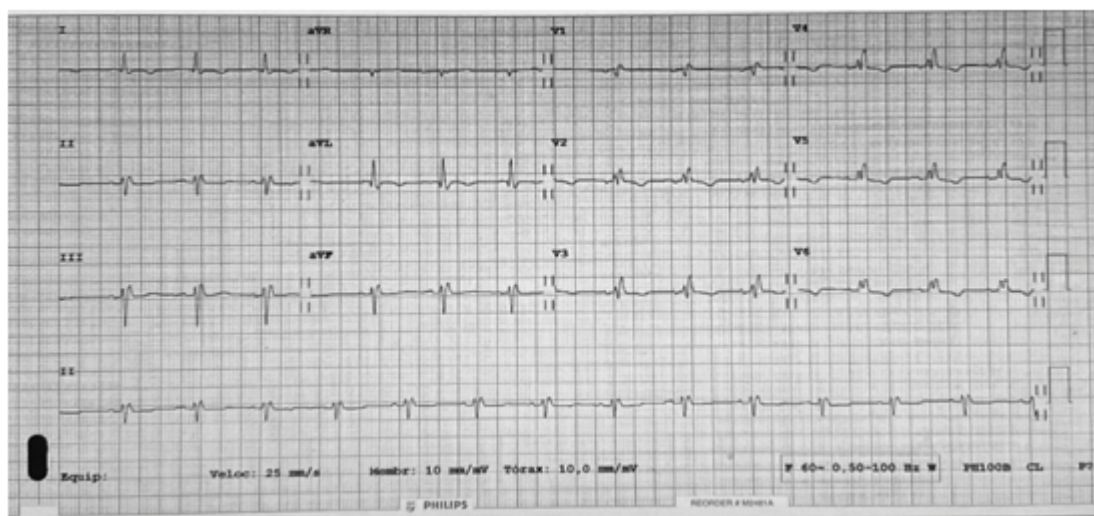


Figure 4. Electrocardiogram at the time of hospital discharge.

DISCUSSION

Uncompacted myocardium is a heart disease that can manifest with lethal arrhythmias, thrombotic events, and heart failure with treatment similar to other causes of heart failure from dilated cardiomyopathy (6).

Heart transplantation remains the treatment of choice in patients with end-stage heart failure (1). In the peculiar case of non-compacted cardiomyopathy, heart transplantation currently offers prolonged survival in these patients.

The abnormal regime where the native heart was in (pulmonary arterial hypertension, low cardiac index, and high pulmonary resistance), besides several drugs in use, and when the donor's heart faces this adverse regime, it suffers acute consequences, which was the reason for many deaths in the past including with false attribution to acute rejection when in reality the cause was acute right ventricular dysfunction and severe cardiac arrhythmias. With the improvement of the postoperative quality, the knowledge and training curve the better postoperative drug management, there was a significant reduction in these complications (7).

Electrocardiographic abnormalities, mainly rhythm disturbances and conduction abnormalities, are frequently observed after orthotopic heart transplantation, with right bundle branch block being the most frequent and not associated with adverse prognosis (8). The explanation for its occurrence is controversial, but researchers relate it to the position of the new heart (posterior rotation on its long axis), the result of the surgical technique, along some initial degree of right ventricular dysfunction (8,9).

There is an increase in bradyarrhythmia and atrioventricular blockages in the early postoperative period (10). Such changes are mainly secondary to sinus node dysfunction, usually transient and with a rare need for pacemaker implantation (11).

Tachyarrhythmias often occur in the first postoperative month of heart transplantation and are mostly supraventricular tachyarrhythmias, with atrial flutter as the most common (12,13). Some authors found no relationship between the prevalence of such arrhythmias with organ rejection, justifying their occurrence by the prolonged ischemia time of the graft, surgical trauma, antiarrhythmic drugs used preoperatively, cardiac denervation, and hypersensitivity

to catecholamines (12,13). However, other studies have correlated the occurrence of Atrial Flutter with acute rejection, justifying that the inflammatory process of the myocardium during rejection would cause conduction disturbances resulting in arrhythmogenic reentrant circuits (7,14).

Regarding pre-operative risk in cardiac transplant, we point out some considerations in this specific case heart surgery antecedent could account for the patient having a long-term post-operative period nonetheless, the shunt after surgery was residual. In another scenario, in obesity, a retrospective analysis of 4910 cases with type I obesity and undergoing orthotopic transplantation showed that it does not carry a higher mortality risk per year compared to other Body Mass Index (BMI) groups (15). However, all patients undergoing heart transplant programs must have their nutrition monitored.

In the reported case, the electrocardiographic alterations were diverse, such as right bundle branch block, atrial fibrillation, and bradycardia, with the need for a transitory pacemaker, fortunately without signs of rejection.

Heart transplantation is a life saving procedure and the gold standard in end-stage heart failure, especially in non-compacted myocardium. The measure benefits patients with reversible pulmonary hypertension, regardless of the cause.

Several comorbidities such as obesity, the type of underlying pathology, ischemia time, pulmonary hypertension, and vasoactive drugs, among others, are risk factors for the onset of arrhythmias and electrocardiographic changes in the immediate postoperative period.

The present case illustrates the electrocardiographic alterations associated with the perioperative period of bicaval orthotopic heart transplantation in a patient with non-compacted myocardium and no association with acute graft rejection.

CONCLUSION

The various comorbidities such as obesity, the type of underlying pathology, ischemia time, pulmonary hypertension, and vasoactive

drugs, among others, are risk factors for the appearance of these electrocardiographic changes in the immediate postoperative period. The identification of acute right ventricular dysfunction, its electrocardiographic correlate, and its correct management nowadays increase the efficiency of heart transplantation treatment, reducing mortality, which until then was attributed mainly to acute rejection processes.

Source of support: This study was not sponsored by any pharmaceutical company. The authors received no specific funding for this research, nonetheless part of the study was partially sponsored by the local health center.

REFERENCES

1. Bacal F, Marcondes-Braga FG, Rohde LEP, Xavier Júnior JL, Brito FS, Moura LAZ, et al. 3ª Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(2):230-289.
2. Vaidya VR, Lyle M, Miranda WR, Farwati M, Isath A, Patlolla SH, et al. Long-term survival of patients with left ventricular noncompaction. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):e015563.
3. Aung N, Doimo S, Ricci F, Sanghvi MM, Pedrosa C, Woodbridge SP, et al. Prognostic significance of left ventricular noncompaction: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1):e009712.
4. Imamura T, Kinugawa K, Shiga T, Endo M, Inaba T, Maki H, et al. Reversible abnormality of electrocardiogram as a sign of acute cardiac rejection after orthotopic heart transplantation. *J Cardiol Cases.* 2012;5(2):e113-e117.
5. Darche FF, Helmschrott M, Rahm AK, Thomas D, Schweizer PA, Bruckner T, et al. Atrial fibrillation before heart transplantation is a risk factor for post-transplant atrial fibrillation and mortality. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):4265-4277.
6. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation.* 2004;109(24):2965-71.
7. Golshayan D, Seydoux C, Berguer DG, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, et al. Incidence and prognostic value of electrocardiographic abnormalities after heart transplantation. *Clin Cardiol.* 1998;21(9):680-684.
8. Butam SM, Phibbs B, Wild J, Copeland JG. One heart, two bodies: Insight from the transplanted heart and its new electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 1990;66:632-635.

ACUTE ELECTROCARDIOGRAPHIC CORRELATES

9. Sandhu JS, Curtiss EI, Follansbee WP, Zerbe TR, Kormos RL. The scalar electrocardiogram of the orthotopic heart transplant recipient. *Am Heart J.* 1990;119:917-923.
10. Miyamoto Y, Curtiss EI, Kormos RL, Armitage JM, Hardesty RL, Griffith BP. Bradyarrhythmias after heart transplantation. Incidence, time course, and outcome. *Circulation.* 1990;82(Suppl IV):IV313-IV317.
11. Heinz G, Ohner T, Laufer G, Gasic S, Laezkovics A. Clinical and electrophysiologic correlates of sinus node dysfunction after orthotopic heart transplantation. *Chest.* 1990;97:890-895.
12. Jacquet L, Ziady G, Stein K, Griffith B, Armitage J, Hardesty R, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthotopic heart transplantation: Prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1990;16:832-837.
13. Little RE, Kay N, Epstein A, Plumb VJ, Bourge RC, Neves J, et al. Arrhythmia after orthotopic cardiac transplantation. Prevalence and determinants during initial hospitalization and late follow-up. *Circulation.* 1989;80(Suppl III):III140-III146.
14. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 1992;70:1061-1063.
15. Shudo Y, Cohen JE, Lingala B, He H, Woo YJ. Impact of Donor Obesity on Outcomes After Orthotopic Heart Transplantation. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e010253.

Enfermedad de Crohn con afectación perianal: reporte de caso

Crohn's disease with perianal affectation: Case report

María Vanessa Rocano Cueva¹, Luis Gabriel Tigsi Mendoza², Paola Verónica Orellana Bernal³

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). La enfermedad de Crohn (EC), se caracteriza por afectación transmural y granulomatosa en cualquier parte del tubo digestivo, presenta periodos de actividad y remisión, su manejo clínico debe ser multidisciplinario, debido a varias manifestaciones heterogéneas o extraintestinales, que se podrían simular otro tipo de trastorno inflamatorio, por lo tanto, un diagnóstico acertado, representa un desafío en atención primaria. El desarrollo de fístulas perianales, se presentan entre el 20 % y 30 % de los pacientes, al menos una vez en el transcurso de su vida, sin embargo, el 70 % son asintomáticos.

Palabras clave: *Enfermedad de Crohn, Enfermedades gastrointestinales, enfermedades inflamatorias del intestino, fístula.*

SUMMARY

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Crohn's disease (CD) is characterized by transmural and granulomatous involvement in any part of the digestive tract and presents periods of activity and remission, its clinical management must be multidisciplinary, due to various heterogeneous or extraintestinal manifestations, which could simulate another type of inflammatory disorder, therefore, an accurate diagnosis represents a challenge in primary care. The development of perianal fistulas occurs between 20 % and 30 % of patients, at least once in the course of their lives, however, 70 % are asymptomatic.

Keywords: *Crohn's disease, gastrointestinal diseases, inflammatory bowel diseases, fistula.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI) (1). La EC, se caracteriza por

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.20>

ORCID: 0009-0009-8885-8004¹

ORCID: 0000-0002-7166-8986²

ORCID: 0009-0008-8126-824X³

¹Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador. E-mail: maria.rocano@ucacue.edu.ec; mvrc181199@outlook.com

²Departamento de Gastroenterología, Hospital Vicente Corral Moscoso, Hospital del Río. Cuenca, Ecuador. E-mail: gabo9002@hotmail.es

Recibido: 29 de mayo 2023

Aceptado: 6 de junio 2023

³Departamento de Docencia, Universidad Católica de Cuenca. E-mail: paola.orellana@ucacue.edu.ec

Autor responsable de la correspondencia: María Vanessa Rocano Cueva. E-mail: maria.rocano@ucacue.edu.ec.; mvrc181199@outlook.com

presentar alteración en la respuesta inmunológica, con etiología desconocida (2) y presenta fases de actividad y remisión (3); el manejo clínico es considerado como un desafío, debe ser multidisciplinario, por la presencia de varias manifestaciones heterogéneas o extraintestinales, que se podrían simular otro tipo de trastorno inflamatorio (4). Las lesiones características de la EC se presentan de forma asimétrica, en parches, son transmurales y granulomatosas afectando a cualquier parte del tubo digestivo (1,3); se localizan con mayor frecuencia en el segmento ileocolónico y en el intestino delgado y en menor frecuencia en el tubo digestivo superior (4). El diagnóstico se realiza evaluando las diferentes manifestaciones clínicas, exámenes de imagen, endoscópicos e histológicos (1). El desarrollo de fístulas perianales, se presentan entre el 20 % y 30 % de los pacientes, al menos una vez en el transcurso de su vida, sin embargo, el 70 % son asintomáticos (5).

Presentación del caso

Paciente masculino de 32 años de edad, diagnosticado de CU, presentó absceso en región perianal hace un año y le realizaron toma de muestra para biopsia, recibió tratamiento, el cual no recuerda. Luego de tres meses, presenta diversos abscesos y fístulas perianales, con hematoquecia, debido a la exacerbación del cuadro, acude al uso de plantas medicinales, guiado por un curandero. Cuatro meses después, acude al servicio de emergencias, es valorado por coloproctología, se colocan tres drenajes en el sitio de la lesión e interconsulta para gastroenterología. Paciente, al examen físico presenta palidez, signos vitales estables, índice de masa corporal de 22,5 kg/m²,

abdomen blando y doloroso, con ruidos hidroaéreos aumentados en flanco izquierdo, en región perianal presenta úlcera anal grado 3, con secreción amarillenta y presencia de drenes, con líquido purulento fétido en gran cantidad (Figura 1).

Es hospitalizado para valoración interdisciplinaria. En los resultados de laboratorio (Cuadro 1), se identifica leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, monocitopenia, trombocitosis, anemia hiposideremia, saturación de transferrina disminuida, hipoalbuminemia y Proteína C Reactiva (PCR) elevada.

Se solicita, tomografía trifásica abdomino pélvica y de zona perianal (Figura 2), en la que se evidencia afectación perianal y presencia de cálculos renales.



Figura 1. Lesiones y drenes en región perianal. Recopilación de datos de la historia clínica del paciente. Fuente: Recopilación de datos de la historia clínica del paciente.

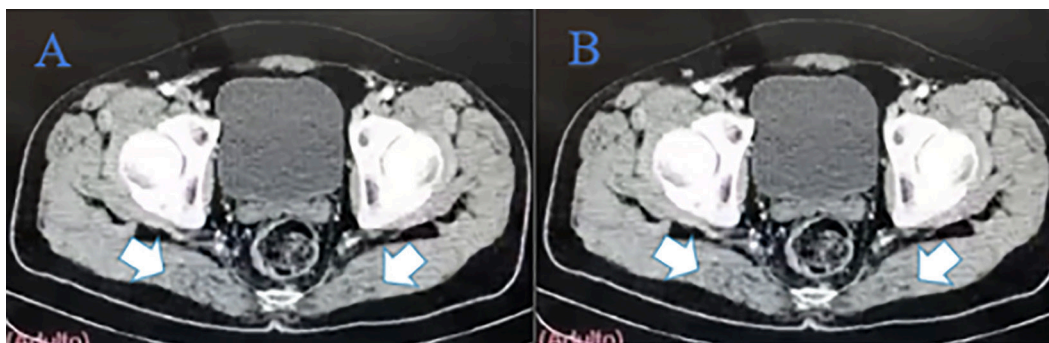


Figura 2. Tomografía axial computarizada. A. Afectación perianal. B. Cálculos renales. Fuente: Recopilación de datos de la historia clínica del paciente.

Cuadro 1. Resultados de laboratorio

PARÁMETROS	RESULTADOS
Glóbulos blancos	12,9/mm ³
Neutrófilos	84,40 %
Linfocitos	12,40 %
Monocitos	2,30 %
Eosinófilos	0,50 %
Basófilos	0,40 %
Neutrófilos	10,90 %
Linfocitos	1,60 %
Monocitos	0,30 %
Eosinófilos	0,06 %
Basófilos	0,05 %
Recuento de plaquetas	533,0 /mm ³
MPV	9,3 fL
Glóbulos rojos	3,7
Hemoglobina	9,0 g/dL
Hematocrito	27,9 %
MCV	75,2 fL
MCH	24,3 pg
MCHC	32,3 g/dL
RDW – CV	15,2 %
Urea sérica	26,6 mg/dL
Creatinina sérica	0,95 mg/dL
Albúmina	3,2 g/dL
Transferrina	214 mg/dL
Hierro sérico	30,4 ug/dL
Saturación transferrina	14,2 %
PCR	59,18 mg/dL
TP	13 s,
INR	1,150
Tiempo parcial de tromboplastina	26,50 s,
Urea sérica	26,6 mg/dL
Creatinina sérica	0,95 mg/dL
Bilirrubina total	0,2 mg/dL
Transferrina	214 mg/dL
TGO	10,1 U/I
TGP	7,4 U/I
Sodio sérico	135,00 mmol/l
Potasio sérico	4,25 mmol/l
Cloro sérico	103,7 mg-dL
Calcio sérico	9,6 mg/dL
Fosforo sérico	3,3 mg/dL
Magnesio sérico	2,2 mg/dL

MPV: Volumen plaquetario medio, MCV: Volumen corpuscular medio, MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad, MCHC: Concentración de hemoglobina corpuscular media, RDW – CV: amplitud de distribución eritrocitaria, PCR: Proteína C reactiva, TP: Tiempo de protrombina, INR: Índice internacional normalizado, TPT: Tiempo parcial de tromboplastina, Fuente: Elaboración propia.

Se realiza ileocolonoscopia (Figura 3), en la que se evidencia ano con presencia de lesión ulcerosa. Colonoscopia: recto comprometido con lesión ulcerativa y multilobulada con mucosa friable y el resto de colon e íleon normal. Se toma muestra de biopsia de todos los segmentos del colon explorados y de íleon terminal, como protocolo de la EC y resección de tejido anal.

Los resultados de la biopsia de la resección de región de tejido anal (Figura 4A), evidencia un trayecto fistuloso, en la cual no se identifican células neoplásicas malignas en los cortes estudiados. En la biopsia endoscópica de mucosa de colon (Figura 4B), se evidencia como diagnóstico enfermedad inflamatoria intestinal, congruente con enfermedad de Crohn.

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) es moderado, con un valor de 325. Se inicia tratamiento intrahospitalario con cloruro de sodio 40 mL intravenosa (IV) cada hora, paracetamol 1 000 mg/IV por razones necesarias, metronidazol 500 mg/IV e hidrocortisona 100 mg/IV cada 8 horas, azatioprina 50 mg vía oral cada día y ciprofloxacina 400 mg/IV cada 12 horas, por diez días. Durante 11 días de hospitalización el paciente presenta una evolución lenta, favorable y adecuada respuesta al tratamiento inmunosupresor. En el quinto día el paciente estuvo asintomático y en el séptimo día presentó una mejoría clínica y cicatrización de las heridas. Al décimo primer día se indica alta hospitalaria con esquema terapéutico de azatioprina 50 mg vía oral cada 12 horas, ciprofloxacina 500 mg vía oral cada 12 horas, metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas, omeprazol 20 mg vía oral antes del desayuno, por un mes. La prednisona se indica a una dosis 60 mg vía oral cada día por 3 días, con reducción de la dosis con el esquema de 50 mg vía oral cada día por 5 días, luego 40 mg vía oral cada día por 5 días, luego 30 mg vía oral cada día por 5 días, luego 20 mg vía oral cada día por 5 días, luego 10 mg vía oral cada día por 5 días, luego 5 mg vía oral cada día por 5 días y finalmente suspender. Además, se indica control y seguimiento en 15 días por parte de gastroenterología. El paciente acude al control luego del tiempo mencionado observándose lesiones cicatrizadas en la región perianal, ausencia de ulcera anal, de secreción amarillenta, líquido purulento fétido y de drenes, lo que indica que el paciente se encuentra estable cumpliendo el esquema de tratamiento (Figura 5).

ENFERMEDAD DE CROHN

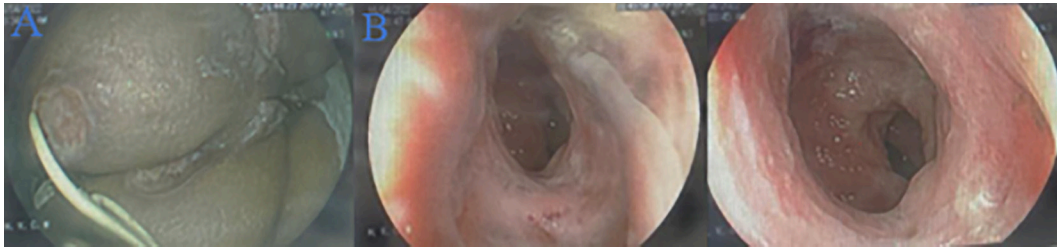


Figura 3. Ileocolonoscopía. A. Ano con presencia de lesión. B. recto comprometido con lesión ulcerativa y multilobulada con mucosa friable. Fuente: Recopilación de datos de la historia clínica del paciente.

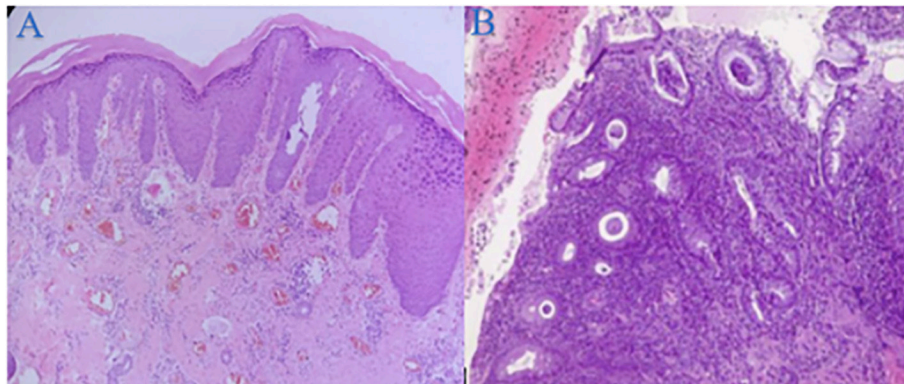


Figura 4. Biopsia. A. Biopsia de resección de tejido anal. Resultado: Los cortes histológicos muestran segmento de tejido con trayecto fistuloso constituido de tejido principalmente fibroconectivo con intentos de cicatrización fallida, conjuntos mal formados de neutrófilos, escaso tejido de granulación con células endoteliales reactivas, respuesta histiocítica, eventuales células gigantes, y vasos de neoformación. No se identifican células neoplásicas malignas en los cortes estudiados. Diagnóstico: Trayecto fistuloso, en producto de resección en región anal. B. Biopsia endoscópica de mucosa de colon. Resultado: Los cortes histológicos muestran estructura de mucosa cólica, que evidencian distorsión moderada de la arquitectura glandular, evidencia regeneración y patrón de “glándula dentro de glándula” ocasionada por abundante cantidad de infiltrado inflamatorio linfomonocitario que eventualmente se disponen en cúmulos, con áreas focales de necrosis y áreas de ulceración superficial y con intentos de formación de células gigantes. Diagnóstico: Enfermedad inflamatoria intestinal, congruente con enfermedad de Crohn, en producto de biopsias de colon. Fuente: Recopilación de datos de la historia clínica del paciente.



Figura 5. A. Ausencia de drenes. B. Lesiones anales cicatrizadas. Fuente: Recopilación de datos de la historia clínica del paciente.

DISCUSIÓN

En el presente caso clínico se identificaron manifestaciones clínicas como dolor abdominal y hematoquecia, con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, congruente con enfermedad de Crohn.

La enfermedad de Crohn se caracteriza por presentar manifestaciones heterogéneas, como dolor a nivel abdominal, disminución de peso, fatiga, diarrea acompañada de sangre y moco, anemia y deshidratación. Además, un tercio de los pacientes, pueden desarrollar manifestaciones extraintestinales, con predominio en articulaciones, piel y a nivel ocular, por lo tanto, se debe realizar un seguimiento adecuado, para identificar su evolución (6). Alrededor del 9 % de los pacientes diagnosticados de EC debutan con patología anal o perianal, e incluso esta puede preceder el inicio de los síntomas intestinales en varios años. La mayoría de los enfermos con EC presentan alguna anomalía perianal que suele ser asintomática hasta en el 70 % de los casos (5). La lesión anal más frecuente son los repliegues cutáneos, y la segunda, por orden de frecuencia, son las fístulas que suelen ser crónicas e indoloras, salvo que exista pus por un absceso anal subyacente (5).

La subclasificación de la enfermedad de Crohn por fenotipo se ha revisado en los últimos años. Inicialmente, la clasificación de Viena de la enfermedad de Crohn consideraba la edad de aparición (A), la localización de la enfermedad (L) y el comportamiento de la enfermedad (B) como los elementos fenotípicos predominantes. Luego, la revisión de Montreal de la clasificación de Viena continuó con los tres parámetros predominantes de edad en el momento del diagnóstico, ubicación y comportamiento, pero con las modificaciones dentro de cada una de estas categorías. Así, con respecto a la edad de inicio, se estableció la categoría A1 para aquellos con edad de diagnóstico de 16 años o menos, mientras que A2 y A3 contabilizaron la edad de diagnóstico de 17 a 40 años y 40 años, respectivamente. Con respecto a la localización de la enfermedad, se estableció como enfermedad superior aislada L1 ileal, L2 colónica, L3 ileocolónica, L3 ileocolónica y L4 enfermedad superior aislada. En cuanto al comportamiento de la enfermedad, se clasificó como B1 no estenosante, no penetrante, B2 estenosante, B3 penetrante y modificador de enfermedad perianal (7).

El caso del paciente que se presenta, este fue diagnosticado a la edad de 32 años (A2), la localización es a nivel ileocolónica (L3) y su patrón clínico es fistulizante, con un compromiso perianal asociado (B3p) (Figura 1). El comportamiento biológico fistulizante, puede ser el único signo clínico, en un 10 % de los pacientes (8).

El diagnóstico, se basó en la combinación de las manifestaciones clínicas, estudios de imagen, como la colonoscopia, ileoscopia, enterorresonancia y ecografía, además de los resultados histopatológicos, los cuales son indispensable, para un adecuado diagnóstico diferencial entre las dos entidades, que comprende la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (9) (Figuras 2, 3 y 4).

En la *Tomografía Axial Computarizada* (TAC) se identificó la presencia de cálculos renales (Figura 2), sin embargo, este estudio no es efectivo para visualizar las alteraciones de la EC, como lo es la enterografía la Tomografía Enterografía por Resonancia Magnética; pero estos estudios están indicados cuando existe presencia de manifestaciones obstructivas o estenosis (10).

No existen hallazgos endoscópicos característicos de la CU y de la EC, pero existen ciertas características que orientan en el diagnóstico. La CU, presenta un compromiso colónico continuo, con zonas muy bien delimitadas de inflamación activa y zonas sanas; mientras que la EC presenta alteraciones discontinuas, áreas de inflamación, eritema y mucosa de aspecto normal interpuestas, úlceras profundas, lineales o serpingosas (Figura 3), además se pueden visualizar orificios fistulosos, con un aspecto empedrado de la mucosa (7).

En los resultados histopatológicos, en la EC se identifica celularidad de la lámina propia discontinua, es decir, aumento de focos, con células mononucleares con o sin componente granulocítico, distorsión arquitectural, necrosis, áreas de ulceración, granulomas y metaplasia de glándulas pilóricas (Figura 4). Mientras que en la CU, se identifica una distorsión arquitectural criptal, infiltrado inflamatorio difuso transmucoso con plasmocitosis basal, pseuopólipos inflamatorios, acortamiento de criptas y metaplasia de las células de Paneth, con una lámina hipocelular (11).

Los antibióticos, sobre todo ciprofloxacino y metronidazol, se utilizan como tratamiento de primera línea de la EC con fístula perianal, conjuntamente

con la cirugía y el uso de tiopurinas y de anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (5). Así, en un estudio abierto y prospectivo realizado a 20 semanas en 52 pacientes se demostró que la combinación de antibióticos y azatioprina es más eficaz que los antibióticos exclusivamente (48 % vs 15 %, $p=0,03$), sugiriendo su utilidad como puente hasta que la tiopurina ejerza su efecto (12).

Efectivamente, el tratamiento utilizado en el caso que se presenta fue una combinación de tiopurinas (azatioprina) y antibióticos (ciprofloxacino y metronidazol). Sin embargo, aunque la respuesta inicial fue buena, se deben vigilar los efectos secundarios como la intolerancia digestiva con dosis altas de metronidazol, o la neuropatía que puede aparecer con dosis bajas pero mantenidas; y la aparición de resistencias, así como la recidiva de la enfermedad al cesar la toma o disminuir la dosis, pueden limitar su uso crónico (5).

Actualmente, los corticoides forman parte de las estrategias terapéuticas para la EII; en la EC de moderada a grave, están indicados por vía sistémica, en combinación de inmunosupresores. Por ello, se utilizó la combinación de azatioprina y prednisona, ante la ausencia de factores de riesgo (13).

Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), son eficaces en el tratamiento de las fístulas perianales, en más del 50 % de los pacientes logra la interrupción del drenaje y la remisión total de los diferentes trayectos fistulosos (14). Ahora bien, debido al uso limitado en nuestro país de estos biológicos, se procedió al tratamiento con inmunomoduladores, corticoides y antibióticos, obteniéndose una respuesta favorable, por lo que, no requirió el uso de los biológicos.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la EC constituye un desafío, debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, las cuales pueden simular otra patología de inflamación crónica. Es una patología inusual, la atención primaria es fundamental, para que exista un diagnóstico y tratamiento oportuno por parte del área de gastroenterología, ofreciendo una atención de calidad, al paciente y evitando el deterioro de la calidad de vida.

Colaboración académica de los autores

Todos los autores colaboraron en la realización, redacción y revisión del manuscrito.

Patrocinante. Sin financiamiento.

Conflictos de interés. No existió, ningún conflicto de interés, entre los autores.

REFERENCIAS

- Gajendran M, Loganathan P, Catinella A, Hashash J. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
- Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes.* 2019;30(4):257-261.
- Ballester M, Boscá M, Mínguez M. Crohn's disease. *Med Clin (Barc).* 2018;151(1):26-33.
- Mosquera G, Yepes N, Carvajal J. Enfermedad de Crohn con compromiso extenso y manifestaciones extradigestivas inusuales: a propósito de un caso. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2021;36(1):85-90.
- Boscá M, Alós R, Maroto N, Gisbert J, Beltrán B, Chaparro M, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(3):155-168.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-753.
- Gompertz M, Sedano R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Méd Clín Las Condes.* 2020;30(4):273-282.
- Fan Y, Delgado Aros S, Valdecantos W, Janal J, Moore P, Crabtree M, et al. Characteristics of Patients with Crohn's Disease with or Without Perianal Fistulae in the CorEvitas Inflammatory Bowel Disease Registry. *Dig Dis Sci.* 2022;68:214-222.
- Bastida G, Garrido A, Valero E, del Pozo P. Enfermedad de Crohn. *Medicine.* 2020;13(11):603-612.
- Yamamoto J, Bosques F, Paula J, Galiano M, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and

- Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Méx.* 2017;82(1):46-84.
11. Carrasco G. Histología en la Enfermedad Inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes.* 2019;30(4):283-298.
 12. Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Miehsler W, Vogelsang H, Reinisch W. Antibiotics and azathioprine for the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1113-1120.
 13. Quera R, Núñez P, Sicilia B, Flores L, Gomollón F. Corticoides en la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿siguen siendo una opción terapéutica?. *Gastroenterol Hepatol.* 2022. Disponible en: doi.org/10.1016/j.gastrohep.2022.10.017.
 14. Gompertz G, Cardenas G, Díaz M. Abscesos y fístulas perianales en enfermedad inflamatoria intestinal: manejo actualizado. *Gastroenterol Latinoam.* 2018;29(1):53-57.

Bioética en salud pública: propuesta de la digievolución

Public health bioethics: Digievolution proposal

Jeiv Gómez ¹, Carlos Cabrera Lozada²

RESUMEN

Objetivo: *Elaborar una propuesta metodológica con un enfoque holístico integrador dentro de las corrientes de pensamiento prevalecientes en la bioética latinoamericana para afrontar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela, desde el año 2013 hasta la actualidad, con énfasis en lo institucional - social.* **Métodos:** *Se investigaron los lineamientos en la bioética latinoamericana con énfasis en lo institucional – social, articulando las corrientes de pensamiento con mayor relevancia.* **Resultados:** *Se elaboró una propuesta metodológica basada en la digievolución, dotada de un enfoque holístico integrador con énfasis en lo institucional y social*

adaptada a las características específicas de la crisis del sector salud en Venezuela para proyectar políticas sanitarias que afronten de forma eficaz la inequidad imperante. Dentro del contexto global, la bioética latinoamericana tiene herramientas metodológicas que siendo integradas en propuestas como la presentada, desde lo institucional y social, pueden y deben ayudar a crear una cultura evolucionada de la justicia en Venezuela, facilitando la equidad, protegiendo a los sectores de la población más empobrecidos y marginados, empoderando a los sectores vulnerables, y afrontar eficazmente la crisis del sector salud.

Palabras clave: *Bioética, Venezuela, Latinoamérica, inequidad, crisis, salud, propuesta, digievolución.*

SUMMARY

Objective: *To elaborate a methodological proposal with a holistic integrating focus within the dominant currents of thought on America Latina to face inequity caused by the health crisis in Venezuela, from 2013 to the present day, with an institutional and social emphasis.* **Methods:** *Latino American bioethics postulates with institutional and social emphasis were investigated, as well as the most relevant currents of thought.* **Results:** *A methodological proposal was elaborated, infused with an integrating holistic focus within Latino-American bioethics with an institutional and social emphasis adapted to specific features of the health crisis in Venezuela to produce health plans than can successfully face the ruling inequity. In a global context, Latino-American bioethics has diverse methodological tools, which are integrated into proposals such as those presented, based on*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.21>

ORCID: 3-4833-5160¹

ORCID: 2-3133-5183²

¹M.Sc. en Bioética. Especialista en Medicina Materno Fetal". Coordinador de investigación del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela"

²M.D.Ph.D. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

Autor responsable: Carlos Cabrera.
E-mail: carloscabreralozada@gmail.com
Tel: 0414-3208493.

Recibido: 21 de septiembre 2022

Aceptado: 3 de marzo 2023

digievolution, which may and should help to create an evolutionated justice culture in Venezuela, improving equity, protecting, and empowering the poorest and marginated population groups, facing with success the current health crisis.

Keywords: *Bioethics, Venezuela, Latino America, inequity, health crisis, proposal, digievolution.*

INTRODUCCIÓN

Desde finales del siglo XIX, la salud pasó de ser una cuestión privada, a un problema de orden público, por lo que se convierte en objeto de estudio por la política pública de forma paulatina, llevando progresivamente a la sectorización de la salud - bien sea pública, privada o mixta -, así como al desarrollo de la sanidad para mantener la salud pública, dando paso a la aparición de la expresión “política sanitaria” como expresión de las acciones del Estado encaminados a fomentar y desarrollar la salud pública a nivel local, regional o nacional (1-6).

La bioética como disciplina acude en auxilio de la salud pública, partiendo de la realidad inapelable en que todo gerente en salud pública se ve obligado a decidir la asignación de recursos escasos para responder a múltiples necesidades y aspiraciones sin poder satisfacerlas en su totalidad (momento teleológico también conocido como utilitarista) en consonancia con los principios (momento deontológico) (1). La bioética en salud pública pasa a estar alrededor de la justicia sanitaria también conocida como justicia distributiva que debiera manejar la equidad como valor nuclear dentro de la concepción de macrobioética, relacionada con las decisiones que se deben tomar a nivel colectivo en contraste con las de la microbioética, relacionada a lo individual (7-9).

Cuando lo prevaleciente es la inequidad como antivalor en el sector salud de un país (9), bien sea producto de fallas estructurales o de sucesos coyunturales, así como de prescindir o suplantar la ética en las consideraciones de la política y economía para formular las políticas sanitarias, o la ausencia de dichas políticas, bien sea en el ámbito nacional, regional o local, necesario es consensuar propuestas metodológicas para tratar

de cambiar la situación, fortaleciendo el accionar de la bioética en nuestro país, como disciplina abocada al estudio de la conducta humana en el campo de las ciencias de la salud y la vida, a la luz de valores y principios morales, más allá del accionar de los comités de bioética de la red hospitalaria (10-13).

En Venezuela, el sector salud como el resto del país padece una profunda crisis, cuyos efectos más notables se hacen tangibles desde el año 2013, aunque su origen podría fecharse varios años con prevalencia de la pobreza, la vulnerabilidad y el deterioro de la calidad de vida, amén de las fallas, en lo coyuntural y en lo estructural, de la prestación de servicios del Sistema Público Nacional de Salud (SPNS), la dotación de recursos humanos en salud, el sistema de información sanitaria, la disponibilidad de medicamentos-vacunas-tecnologías, el liderazgo y financiamiento del SPNS, al punto que es razonable argumentar desde el análisis cualitativo de los resultados obtenidos, que actualmente no se está en presencia de un SPNS verdaderamente constituido (14-23).

La equidad – igualdad de oportunidades como valor colectivo, se relaciona con la distribución de poder en la sociedad, como parte de la ética básica de mínimos permite la convivencia en las sociedades pluralistas postmodernas; estando la solidaridad, compasión y simpatía como resonancias a nivel individual de la equidad (7-9,24). Se hace complejo desde las doctrinas políticas en el contexto latinoamericano, evitar las posturas que desvirtúan la equidad en igualitarismos, originando ideales inalcanzables a nivel colectivo e insatisfacción a nivel individual vistos desde la experiencia histórica o la realidad psicológica. Es paradójico que en la tecnificación de la vida y la globalización está el mayor desafío a la equidad, dado que aportar mayores recursos con una distribución desigual genere, contra lo esperado, aún mayores inequidades. En la salud pública, la investigación en los determinantes macrosociales de la salud y sus perturbaciones puede aportar soluciones al desafío de la equidad (25-27).

Si los determinantes sociales de la salud no se distribuyen en forma equitativa en la población, el poder de la equidad en el acceso al sistema sanitario, a nivel individual y colectivo, se limita a

no aumentar aún más esa injusticia previa, pero no puede eliminarla o reducirla. El resultado es que, a pesar de que el acceso al sistema de salud se realice por necesidad sanitaria y no, por ejemplo, por capacidad de pago de los individuos, la población que más padece las desigualdades sociales no tiene garantía de equidad en salud ni igualdad de oportunidades, por lo que no desaparece la presencia de marginados o postergados en la salud pública (27).

En la actualidad, hay carencia de propuestas metodológicas incorporando la bioética latinoamericana en salud pública, para enfrentar la inequidad imperante ante la crisis actual en el sector salud en Venezuela (11,12), tampoco hay disponibles planteamientos bioéticos desde el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), a través de la Comisión Nacional de Bioética y Bioseguridad, contextualizados a la crisis del sector salud en Venezuela desde el año 2013 a la actualidad (11,12,23,28,29). Por otro lado, tampoco se encuentran lineamientos al respecto por parte de entes especializados en el tema como el Laboratorio de Bioética y Biopolítica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) (11). Por tanto, surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿Una propuesta metodológica con un enfoque holístico integrador dentro de las corrientes de pensamiento prevalecientes en la bioética latinoamericana con énfasis en lo institucional y social para afrontar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela desde el año 2013 a la actualidad es elaborable?

Por ello, se realizó el presente estudio con la finalidad de elaborar una propuesta metodológica con un enfoque holístico integrador dentro de las corrientes de pensamiento prevalecientes en la bioética latinoamericana para afrontar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela, desde el año 2013 hasta la actualidad, con énfasis en lo institucional - social.

MÉTODOS

Se realizó una investigación prescriptiva del tipo “investigación y desarrollo” en el área de metodología bioética en salud pública, enmarcada dentro del paradigma cualitativo. La población

estudiada estuvo constituida por las propuestas de las corrientes de pensamiento de la bioética latinoamericana en salud pública para afrontar la inequidad de los sistemas de salud de la región, contextualizada a la crisis del sector salud en Venezuela, desde el año 2013 a la actualidad. Se realizó muestreo no probabilístico, opinático y de representatividad cualitativa a juicio de los autores, de las corrientes de pensamiento de mayor relevancia en el debate bioético actual latinoamericano en salud pública para afrontar la inequidad de los sistemas de salud de la región. Se excluyeron las propuestas no relevantes dentro del debate latinoamericano bioético actual, por carecer de repercusión en citas bibliográficas o conceptuales por otros autores en el debate bioético del tema en la región o por carecer de aplicabilidad y representatividad contextualizada a la realidad regional o venezolana en salud pública. Los aspectos éticos y metodológicos del estudio fueron revisados y autorizados por el Centro Nacional de Bioética (CENABI), acorde a los principios de Beauchamp y Childress (30).

Se realizó una investigación documental sobre las corrientes de pensamiento en América Latina de bioética en salud pública respecto a las propuestas para afrontar la inequidad de los sistemas de salud en la región. Se obtuvieron documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO por sus siglas en inglés), la Federación Latinoamericana y del Caribe de Instituciones de Bioética (FELAIBE), Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética, organizaciones no gubernamentales (ONG) y autores reconocidos en bioética y salud pública a nivel nacional e internacional (1,7-9,24,31-40).

RESULTADOS

Según Tealdi (31) la construcción axiológica de una bioética regional - así como las propuestas sobre la justicia ante las desigualdades en salud para afrontar la inequidad - debe tener en cuenta históricamente el pensamiento latinoamericano íntimamente ligado a la misma, el cual se construyó a lo largo del siglo XX – superando el colapso del pensamiento colonialista cuya

debacle a nivel sociopolítico y cultural se gestó durante el siglo XIX - por la acción de múltiples ejes: a) indigenismo y vivir del campesinado, b) negritud y esclavismo literarios, c) el ser mestizo literario, d) el ser urbano, e) obrero y proletariado industrial, f) postura revolucionaria y antiimperialista, g) mirada crítica y denuncia, h) la novela de dictador, i) filosofía de la liberación e interculturalidad, j) pedagogía de la liberación, k) teología de la liberación, l) sociología y antropología, ll) feminismo y antimachismo, m) construcción mítica y simbólica de la realidad, n) identidad del ser latinoamericano como conciencia regional y nacional, ñ) filosofía latinoamericana. Adicionalmente, Fabri rescata dentro de la conformación de la bioética latinoamericana la doctrina social de la iglesia católica fundamentada en la dignidad humana, bien común, subsidiaridad participativa y solidaridad (32).

Se encontraron quince propuestas enlazadas de forma relevante a la problemática y la discusión en torno a la justicia ante las desigualdades en salud en América Latina para afrontar la inequidad, cuyas ideas centrales versan en torno a los aspectos bioéticos en salud pública de la libertad equitativa, normatividad moral, racionalización del lenguaje, instrumentalización, intervencionismo y protección del estado, exploración narrativa del ser, relación con el derecho, ponderación de principios, racionalización de la complejidad, derechos humanos, cuidado sanitario, atención social con erradicación de la pobreza y la relación con lo social e institucional (1,7-9, 24,31-40).

Dichas propuestas se conocen como: 1) teoría de la justicia como equidad; 2) ética dialógica; 3) ética instrumental; 4) construcción democrática de la equidad y justicia en salud; 5) bioética de intervención; 6) bioética de protección; 7) bioética narrativa; 8) bioética jurídica; 9) ponderación de principios en bioética; 10) bioética y complejidad; 11) bioética pública y pueblo; 12) bioética de los derechos humanos; 13) bioética del cuidado; 14) bioética social y erradicación de la pobreza; 15) bioética institucional y social (Cuadro 1) (1, 7-9, 24, 31-40).

En tiempos recientes, Cabrera y col. (41), han propuesto que la metodología en bioética debe incorporar el *Big Data* o el tratamiento de grandes volúmenes de datos mediante

algoritmos matemáticos con el fin de establecer correlaciones entre ellos, predecir tendencias y tomar decisiones. El *Big Data* tiene cinco características únicas, su inmenso volumen, su enorme variedad, su increíble velocidad, su innegable validez y valor de información.

Dicho enfoque, permite 4 cambios de paradigmas: 1) Cambio de un enfoque desde lo patológico hacia uno a partir de la preservación de la salud; 2) Pasaje de un enfoque “terapéutico” a uno preventivo; 3) Traslado de un análisis desde la salud, hacia una “consultoría de estilo de vida”; 4) Mutación del paciente en usuario, consumidor o “ciudadano digital” (41).

Por otro lado, Gómez y Cabrera (42), refieren que las redes sociales han tenido impacto en las disciplinas académicas relacionadas con la biomedicina y deben ser consideradas en el desarrollo de métodos e investigaciones en la bioética, amén de la configuración de guías de actuación de los profesionales en ciencias de la salud y la vida.

Como refiere Porto (43), la bioética latinoamericana debe contextualizarse más allá de lo convencionalmente aceptado desde la visión principialista anglosajona, aumentando el campo de acción de la disciplina. La inequidad en salud no es inevitable, afirmación éticamente necesaria y estratégicamente oportuna, en vista de los retos adicionales que ofrecen la aparición y ascenso vertiginoso del *Big Data* y las redes sociales, en una sociedad de la información y el conocimiento (44-48), bajo el paradigma de la aparición del *homo digitalis* (49).

La llamada sociedad de la información es en parte, un enorme repositorio digital que hace accesible un conjunto de videos, textos, sonidos, imágenes. La construcción del conocimiento está distribuida, influenciada por el componente de contenidos digitales. La convergencia digital hace de los dispositivos digitales instrumentos que permiten realizar funciones indispensables para el ser, sin estar presente: comunicarse, conversar, proyectarse, ligarse, compartir, acercarse, distanciarse (44-48). La realidad digital es otra dimensión del ser del hombre, adicional a la biológica, psicológica, social y espiritual. La bioética debe tomar en cuenta la ontología del ser digital y reflexionar en torno al hombre y su moral también en su dimensión digital.

BIOÉTICA EN SALUD PÚBLICA

Cuadro 1. Ideas centrales de las propuestas bioéticas revisadas sobre la justicia ante las desigualdades en salud en América Latina para afrontar la inequidad.

Propuesta Bioética	Idea central
Teoría de la justicia como equidad	Libertad equitativa, solución maximin y pluralismo razonable.
Ética dialógica	Normatividad moral y legalidad política racionalizadas en forma comunicativa.
Ética instrumental	Pensamiento estructurado que privilegia la utilidad de la acción, donde los objetos son medios para alcanzar un fin.
Construcción democrática de la equidad y justicia en salud	Pluralismo ético como para la construcción democrática de la equidad en salud, bajo la historicidad de la justicia social.
Bioética de intervención	Utilitarismo y consecuencialismo desde la intervención del estado, concreción social a través de la realización física.
Bioética de protección.	Protección estatal ante las desigualdades para las áreas de autonomía deficitaria, hasta el cese de las desigualdades.
Bioética narrativa	Razonamiento moral como exploración narrativa en lo cognoscitivo, pedagógico-ilustrativo y constructivo-deliberativo.
Bioética jurídica	Reflexión crítica sobre las relaciones entre la bioética y el derecho que determina lo que debe ser.
Ponderación de principios en bioética	Satisfacción de necesidades a través de la aceptación de un objetivismo moral, jerarquización de principios y la distinción entre principios y reglas.
Bioética y complejidad	Racionalidad desde la complejidad a problemas surgidos del nexo de lo real con lo simbólico e imaginario con énfasis en el holismo y el saber transdisciplinar.
Bioética pública y pueblo	Ética de protección con participación social ampliada, deliberación democrática y empoderamiento de la ciudadanía en particular los excluidos/marginados.
Bioética de los derechos humanos	Los derechos humanos son el mínimo moral exigible para la construcción crítica y reflexiva de una sociedad cuya racionalidad parta de la dialéctica.
Bioética del cuidado	Cuidado de la vida como valor y derecho humano esencial y fundamental, imperativo categórico de responsabilidad intransferible.
Bioética social y erradicación de la pobreza	Equidad se alcanza con la solidaridad como construcción social, erradicando la explotación, exclusión y eliminación asociadas a la pobreza.
Bioética institucional y social	Redimensionamiento del principalismo clínico a lo social e institucional latinoamericano con la formulación de principios secundarios. Justicia como respeto a la legalidad, equidad y protección.

La concreción de la sociedad de la información y el conocimiento da lugar en las generaciones presentes y venideras de nativos digitales, que se desarrolle el concepto de la aparición del *homo digitalis*, caracterizado por ser el más avanzado en el uso tecnológico, dado que los avances en las tecnologías de información y comunicación no han entrado en su vida, sino que nació cuando ya estaban allí (49).

La evolución se define como una serie de transformaciones continuas que va experimentando la naturaleza y los seres que la componen (50). En vista de las transformaciones vertiginosas, generalizadas y sucesivas que se han dado por la conformación de la sociedad en red y la aparición del *homo digitalis*, cuando se presenten dichos procesos de transformación a nivel individual y colectivo en una era digitalizada,

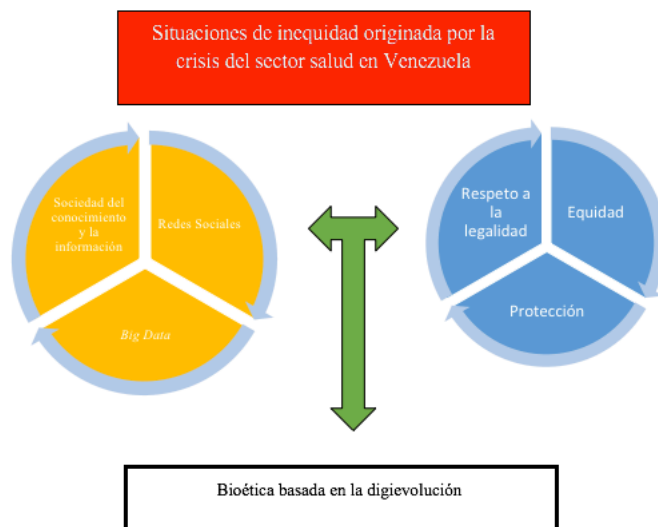
bajo el influjo de las tecnologías de información y comunicación, bien cabría utilizar el término “digievolución”, más allá del uso del término con una connotación diferente en la franquicia japonesa de anime de Digimon, en la que se refiere a una metamorfosis de criaturas ficticias en un mundo virtual (digimundo) (51). El concepto de la digievolución en bioética, parte de las consideraciones éticas en las ciencias de la salud y la vida de las transformaciones dinámicas a las que se ve sometida constantemente la sociedad del conocimiento y la información bajo el influjo de las redes sociales y el *Big Data*.

Propuesta elaborada y su metodología

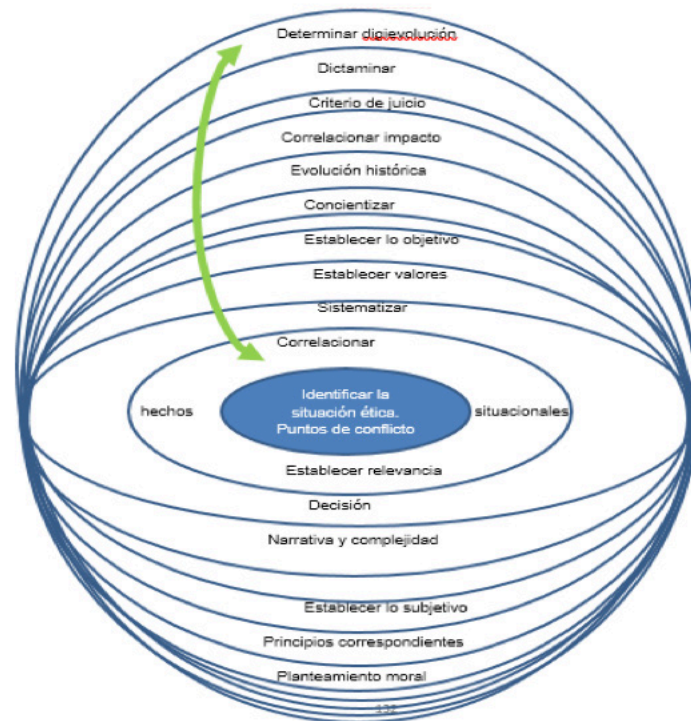
La propuesta metodológica basada en la digievolución elaborada posterior a la investigación documental, que redimensiona el principalismo clínico (30), con énfasis en lo social-institucional (33), con enfoque holístico (52), en base a la tríada respeto a la legalidad-equidad-protección, en una sociedad de la información y el conocimiento, bajo la impronta del *Big Data* y las redes sociales (mapa conceptual

1), trabaja en 12 pasos (mapa conceptual 2), que son por orden:

- 1) Identificar la situación ética. Puntos de conflicto.
- 2) Correlacionar hechos situacionales y establecer relevancia.
- 3) Sistematizar la decisión.
- 4) Establecer los valores, su narrativa y su complejidad.
- 5) Determinar lo objetivo.
- 6) Determinar lo subjetivo.
- 7) Concientizar los principios correspondientes.
- 8) Evolución histórica del planteamiento moral.
- 9) Correlacionar el planteamiento moral a su impacto (*Big Data* y Redes Sociales).
- 10) Establecer el criterio de juicio contextualizado al planteamiento moral.
- 11) Dictaminar.
- 12) Evaluar el dictamen. Determinar la digievolución postdictamen.



Mapa conceptual 1. Propuesta de la bioética basada en la digievolución para afrontar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela.



Mapa conceptual 2. Metodología de la propuesta de la bioética basada en la digievolución.

DISCUSIÓN

La inequidad derivada de la crisis del sector salud en Venezuela, devenida en una emergencia humanitaria compleja (14-23), requiere de respuestas desde la bioética. El pensamiento latinoamericano, con sus diversos ejes, íntimamente ligado a las desigualdades en salud, ha producido diversas propuestas, de las cuales durante la investigación documental realizada en el presente trabajaron, se analizaron quince que, con sus divergencias conceptuales, terminan convergiendo en la necesidad de implementar mecanismos de resolución de conflictos bioéticos basados en valores y principios morales a través de lo social-institucional en lo referente a las desigualdades en justicia sanitaria (1,7-9,24,31-40).

La necesidad de soluciones es urgente e impostergable en medio de situaciones tan complejas en la bioética en salud pública en

Venezuela. La justicia –como redistribución y reconocimiento– se nos aparece como la condición de posibilidad de la autonomía, y en los cambios de perspectiva que nos aporta también la consideración del principio de beneficencia no solamente como la complementación del de no maleficencia, sino como un deber responsable de solidaridad, más allá de la calidad de los cuidados del profesional de la salud (33).

Estamos en una era donde se ha conformado la sociedad de la información, el conocimiento y los saberes compartidos, en una aldea global, aunque los aportes de la bioética regional en América Latina deben ir más allá de la tradición norteamericana y europea (41-45). Estamos en una época de rápidos y vertiginosos cambios dado por una sociedad “red” global muy diferente a la del siglo previo, caracterizado por los profundos cambios que trajeron las 3 grandes revoluciones científicas del siglo XX (atómica, electrónica y genómica). El comienzo del siglo XXI es precisamente el inicio de una nueva lógica, que se

propone unir el conocimiento, la valoración y el cuidado de la vida dada por 3 grandes ejes como lo son la globalización, la interculturalidad y la rehumanización (45). El problema de la bioética a nivel global no es sólo si en todos lados se resuelven los problemas del mismo modo, sino poder dar soluciones compartidas a los desafíos comunes en sociedades multiculturales, que progresan en una estructuración cada vez más compleja (45).

Dicho contexto cultural, genera una enorme brecha digital que separa a los que tienen de los que no tienen (*have-have not*), a los que saben de los que no saben (*knows-knows not*) y los que se atreven de los que solo son espectadores (*power users-lurkers*) (46-48). Esta nueva forma de conocer y aprender, el modelo lleva a representarnos con ayuda de las tecnologías digitales, de donde surge la denominada ciudadanía digital.

La bioética debe tomar en cuenta las limitaciones del *Big Data*, entre las que está la posibilidad de imprecisión en la recolección y clasificación de la información procesamiento, debido a lo enorme y heterogéneo de los datos, con potenciales daños a nivel individual y colectivo. Por ello es requerida la formación profesional y técnica para que el manejo, almacenamiento, titularidad y control de esa información sean adecuados (41). Por ello, el devenir de la sociedad de la información y el conocimiento y el uso del *Big Data* tienen una influencia bidireccional. No solo por impacto, si no por establecer la línea difusa entre lo público-social y lo privado-confidencial, la bioética debe incluirla en su reflexión.

La vinculación de las redes sociales con la bioética debe partir de la premisa que la red deviene en espacio para construcción de la ciudadanía, más allá de su impacto en la sociedad en red, que afecta desde la biomedicina a la educación (42,44-48). Aprendemos mediante la empatía a colocarnos en el lugar del otro y, por ende, la interacción social posibilita el desarrollo del criterio moral, de la actitud ética, reflexiva. Las redes sociales permiten la asunción libre del actor al marco ético de las comunidades. Con el enfoque de las acciones de todo el que ejerce una acción con repercusión social (de rápida viralización) adecuado impactaría en la colectividad moral

permitiendo pasar a la moralidad orientada al contrato social, y de allí a la moral basada en principios éticos universales (44-48).

Entre los elementos a cuidar como infracciones éticas en la interrelación en redes sociales tenemos las distorsiones y mentiras (donde la legitimidad de *fake news* y los *fact-checkers* son centro del debate), las identidades adulteradas, la propagación de valores agraviantes y la simplicación de la realidad deben cuidarse, dada la generación de solidaridad y confusión, ocasionados por la fugacidad y velocidad de la vida digital (44-48).

En el caso de los inmigrantes digitales, aquellos que han tenido que migrar a la era digital, son más susceptibles a formas de opresión y dominación, dada la brecha digital existente, por lo que el pluralismo ontológico en la sociedad del conocimiento y la información debe cuidar la autonomía en las tomas de decisiones, de aquellos vulnerables por la brecha digital (48).

La propuesta elaborada utiliza el término digievolución en su interrelación con la sociedad de la información y el conocimiento, el *Big Data* y las redes sociales, con base en que las soluciones a las situaciones éticas relacionadas con la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela, originan transformaciones continuas que afectan la dinámica en que la interactúan estos tres elementos, considerando la aparición del *homo digitalis* (49). El término digievolución en bioética, va más allá del concepto convencional de evolución (50), y se diferencia notablemente de su concepción previa relacionada con la metamorfosis de criaturas ficticias en un mundo virtual, producto de una franquicia de anime japonés (51).

León (33), a partir de la jerarquización del principalismo propuesta por Gracia (34), redimensiona la justicia sanitaria a nivel institucional-social en los principios de: a) respeto a la legalidad vigente: visión del paciente-usuario de servicios de salud como un sujeto de plenos derechos legítimos, con claridad entre los derechos y deberes mutuos de los profesionales de la salud, los pacientes y el sistema de salud. b) Equidad: distribución equitativa de las cargas y los beneficios, superando el equilibrio entre costes/beneficios o recursos/servicios prestados, particularmente en entornos de recursos escasos.

c) Protección: consecución efectiva de un nivel adecuado de justicia con los más vulnerables o ya vulnerados, en la atención de salud o en la investigación biomédica, a través de la acción del estado y la ciudadanía. También están los deberes derivados de estos principios de eficiencia a nivel profesional, institucional o del propio sistema de salud, asegurar la continuidad de la atención, asegurar la sostenibilidad del sistema, la sostenibilidad de las prestaciones, la promoción de derechos, y la priorización según necesidades en salud, así como el seguimiento a inequidades.

La propuesta elaborada incluye la tríada respeto a la legalidad-equidad-protección, debido a que el SPNS se rija, bajo la concreción real y tangible, de estos principios puede aplicar la metodología basada en la digievolución, a la resolución de situaciones éticas en sus diversos puntos de conflicto y con los factores identificados, en lo coyuntural y estructural, asociados a la crisis del sector salud, devenida en emergencia humanitaria compleja. La visión holística de la propuesta se refiere a que, tanto los cambios producidos en la sociedad del conocimiento y la información-*Big Data*-redes sociales por el seguimiento de la metodología propuesta, tanto como los producidos en un SPNS que se rija por el respeto a la legalidad-equidad-protección, producen transformaciones en forma bidireccional, según el caso. Lo más importante es lograr un adecuado balance entre estos dos elementos: la ética y la gerencia, logrando conciliar el nivel deontológico con el nivel teleológico de la justicia sanitaria

La investigación documental del presente trabajo (1,7-9,24,1-40), permitió redimensionar el principalismo (30), en base a la tríada respeto a la legalidad-equidad-protección, en una sociedad de la información y el conocimiento, bajo la impronta del *Big Data* y las redes sociales que trabaja en una metodología de 12 pasos, que reinterpreta el enfoque holístico para la metodología en la disciplina (52). Mantiene los elementos claves de ser sincrética, casuística, fenomenológica, de comprensión hermenéutica que parte de un paradigma antropeótico, deliberativo y crítico, el cual permite sistematizar e interpretar las diversas situaciones desde una ética de mínimos a una de máximos.

La metodología propuesta va más allá de las consideraciones de los comités de bioética

nacionales (13), permite a grupos de trabajos, calificado en diversas disciplinas en lo social-institucional, considerando la participación ciudadana abordar situaciones éticas relacionadas con la inequidad derivada de la crisis del sector salud en Venezuela. Importante considerar potencialmente a todo ciudadano en mundo digital, un agente de cambio, al sensibilizar y actuar en forma correspondiente. Un aspecto a enfatizar de la presente propuesta es que entre sus pasos existe bidireccionalidad, es decir, que se puede retroceder y avanzar.

El paso uno, que consiste en identificar la situación ética y los puntos de conflicto, bajo diversos puntos de vista, en forma extensa. En una emergencia humanitaria compleja, los puntos de conflicto alrededor de una situación ética son múltiples, sobre todo, al tomar en cuenta los factores identificados en el presente trabajo por lo que se requiere para poder hacer un análisis crítico adecuado, poder identificarlos. Este paso permite evaluar la sensibilidad ética de los sujetos a las situaciones asociadas a la inequidad derivada de la crisis del sector salud en Venezuela. En este paso, a diferencia de lo propuesto originalmente por Schmidt (52), es importante considerar para la identificación de la situación y sus puntos de conflictos, el conocimiento previo sobre el tema, obtenido de la investigación en bioética o de tomas de decisiones sobre situaciones con puntos de conflictos similares, realizadas con metodologías previas, relacionado con la situación ética y sus puntos de conflictos, bien sea desde lo cualitativo, lo cuantitativo, en forma mixta, y los enfoques para decidir previamente utilizados, tomando en cuenta para su operatividad, los indicadores de salud (14,53).

El paso dos, que consiste en correlacionar hechos situacionales y establecer relevancia. En una emergencia humanitaria compleja, con los diversos factores identificados en el presente trabajo, la situación ética y sus puntos de conflictos, vienen relacionados a diversos hechos con diversos grados de relevancia, a establecer para la valoración y juicio éticos posteriores. Se diferencia de la propuesta de Schmidt (52), que destacaba un hecho relevante para fijar la atención en el problema central del dilema moral tratado. Es tan importante la adecuada recopilación de datos como su adecuada correlación para captar su inteligibilidad. La identificación de hechos

situacionales, así como el grado de relevancia, según el grado de complejidad, puede ser cualitativa, cuantitativa o mixta, debiendo tomar en cuenta los indicadores de salud disponibles, al respecto (14,53).

El paso tres, que consiste en sistematizar la decisión, muy similar al propuesto por Schmidt (52), estableciendo actores, relaciones, escenarios y naturaleza del dilema moral (premisas ontológicas y éticas). La diferencia estriba en que la metodología propuesta en este trabajo, en las premisas éticas, es necesario considerar la tríada respeto a la legalidad vigente-equidad-protección, dado su énfasis en lo social-institucional. Ello permitirá reconocer el entorno, las interacciones y las comunicaciones existentes. Además, se recomienda definir la terminología empleada y los indicadores de salud utilizados.

El paso cuatro, que consiste en establecer los valores, su narrativa y su complejidad. Se diferencia de la propuesta de Schmidt (52), en que es necesario comprender los valores en su contexto situacional y en sus múltiples sentidos (7-9,24,35). Tomando en cuenta considerar al hombre como género literario y exploración narrativa, más allá del giro casuístico y hermenéutico de sus valores, hay considerar el rol fundamental en el razonamiento moral de la exploración narrativa de sus valores (7-9,24). Se debe incorporar lo histórico respecto a la trayectoria vital que contribuye a construir las identidades de los agentes morales (actores, relaciones, escenarios y naturaleza de su interacción) (7-9,24). Se asemeja a la propuesta de Schmidt (52), en que considera que para que el sujeto pueda emitir juicios morales es necesario desarrollar en él la capacidad de reflexión, de expresión de sus propios sentimientos y de cómo éstos influyen en sus juicios éticos. Sólo así tendrá la apertura necesaria para tomar una postura de sana crítica frente a su comportamiento cuando se deja llevar por sus sentimientos de justicia. Es necesario “entender” los valores derivados de los hechos situacionales y grado de relevancia, derivados de la situación ética y sus puntos de conflictos, para lo cual se deberá intensificar en el sujeto su conciencia intencional.

El paso cinco, que consiste en determinar lo objetivo, es en esencia idéntico a la propuesta de Schmidt (52). La norma objetiva o ley

moral comprende la creencia que practique el sujeto-objeto de estudio. Se busca determinar el ordenamiento jurídico, deontológico y social vigente de la sociedad. Dicho marco permite ubicarnos mejor.

El paso seis, que consiste en determinar lo subjetivo, es en esencia idéntico a la propuesta de Schmidt (52). La norma subjetiva posibilita también reconocer la moralidad de los hechos situacionales. Generalmente, se vincula con actitudes y creencias. Establecer lo que dicta la conciencia, en particular, la conciencia intencional del actor de la situación, sólo es posible en forma parcial y a través de sus actos.

El paso siete, que consiste en considerar los principios correspondientes, se asemeja a la propuesta de Schmidt (52), en que se formulan los principios morales en palabras propias, a partir de los valores anteriores. Evaluar los propios valores a la luz de los valores objetivos. Para ello se deberá tener presente que sólo la conciencia recta y cierta es norma incondicional de la opción moral. En caso de duda, se debe buscar la certeza con la ayuda de la consideración que debe estar acorde a la tríada respeto a la legalidad vigente-equidad-protección, con énfasis social-institucional, propuesta en el presente trabajo.

El paso ocho, que consiste en considerar la evolución histórica del planteamiento moral, se asemeja a la propuesta de Schmidt (52), en que considera la experiencia histórica y cultural que es de gran importancia para comprender el significado y los valores presentes en los hechos situacionales analizados. En la metodología propuesta, se incluye considerar las disposiciones que los posibilitan de forma circunstancial o especial en que se puedan conocer y apreciar, redimensionados a la sociedad de la información y el conocimiento.

El paso nueve, que consiste en correlacionar el planteamiento moral a su impacto (*Big Data* y redes sociales), que no está descrito en la propuesta de Schmidt (52), se refiere a tomar en cuenta que las decisiones relacionadas con los conflictos sanitarios en situación de emergencia comunitaria compleja, tienen repercusión potencialmente enorme, en las dinámicas de *Big Data* y redes sociales, a su vez sobre la sociedad y que permiten formular criterios de decisión que no sean viralizados en forma negativa o recopilados

a posteriori bajo una óptica no contemplada previamente.

El paso diez, que consiste en establecer el criterio de juicio contextualizado al planteamiento moral, similar al propuesto por Schmidt (52), permite evaluar con criterios objetivos las propias intuiciones y principios morales. En la metodología propuesta en el presente trabajo permite una revisión retrospectiva resumida de lo discutido en los pasos tres a nueve, permitiendo resolver las dudas o inquietudes surgidas.

El paso once, que consiste en dictaminar, es en esencia idéntico al propuesto por Schmidt (52), cierra el proceso con una decisión documentada, reflexionada y sistematizada adecuadamente, con propuesta de mejora o moraleja, el “debió haber sido o lo que será”. La consideración adicional en la metodología propuesta en cuanto a la sistematización del dictamen, es que debiera considerar tanto *a priori* como *a posteriori* la tríada respeto a la legalidad vigente-equidad-protección.

El paso doce, que consiste en evaluar el dictamen y determinar la digievolución postdictamen, consiste en comprender que toda decisión ética, conlleva acciones en salud pública, independientemente del grado de capacidad acción, lo cual no la hace excluyente de aquellos agentes de cambios que no forman parte de la gerencia sanitaria institucional, tiene repercusiones sobre el hecho situacional y los agentes morales analizados, que debieran ser monitorizados y evaluados, particularmente para abordar la inequidad asociada a la emergencia humanitaria compleja. La digievolución como consideración previamente analizada, es un producto de las transformaciones que se producen en la sociedad del conocimiento y la información, bajo el influjo del *Big Data* y las redes sociales.

En éste paso, los indicadores de salud (14,53), así como la investigación en bioética (cualitativa, cuantitativa o mixta) deben ser utilizados en forma activa y utilizados tanto para el replanteamiento del dictamen realizado, como para encontrar nuevas situaciones, puntos de conflicto, hechos y agentes morales que requieran la implementación de nuevos dictámenes. Esto permite a la metodología propuesta, ser un instrumento utilizable a la par de la consideración ética a la toma de decisiones en salud pública. Esta

metodología permite al igual que la propuesta por Schmidt (52), desarrollar la sensibilidad temporal, la conceptualización, la distribución de patrones cognoscitivos, el análisis crítico, el empleo de la experiencia, la orientación hacia la intervención, la conciencia de los costos y beneficios de una acción.

Los pasos nueve a doce, permiten más allá de tomar una decisión en lo referente a situaciones relacionadas con la bioética en salud pública, ejercer funciones del diálogo esclarecedor, redimensionamiento del convencional diálogo usuario de servicios de salud-profesional sanitario, en la sociedad del conocimiento y la información, bajo el influjo del *Big Data* y las redes sociales como son la informativa, educativa, motivacional, psicoterapéutica y la consensual (53). Permite también, incluir en deliberación reflexiva, la dimensión digital de la persona, conceptualizada a partir de la aparición del *homo digitalis*.

La metodología propuesta para la bioética basada en la digievolución tiene como principal limitación que, desde su sincretismo, amerita amalgamar para alcanzar a saber transdisciplinario, grupos de personas desde la multidisciplinariedad y el pluralismo razonable. Sin embargo, el pensamiento analítico, y en menor grado crítico, que se desprenden de los métodos utilizados en bioética para la toma de decisiones (la mayoría, fundamentalmente clínicos) (52), no son suficientes para abordar la complejidad de la emergencia humanitaria del SPNS venezolano (14-23). Por ello, un enfoque holístico como el presentado es necesario. En salud pública no basta ser buen profesional para resolver problemas que no tienen respuestas sencillas desde lo técnico, se necesita ser un profesional bueno para encontrar soluciones equilibradas entre el respeto a la legalidad-equidad-protección necesarios (1,33,34).

La aplicación de esta propuesta metodológica, concuerda con la propuesta de las consideraciones bioéticas de las dimensiones de la vigilancia en salud pública, en tiempos de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), realizadas por Gómez, Cabrera y la red “COVID-19 y gestación” (54), referentes a los objetivos de: a) detección y manejo precoz de patologías, b) análisis de tendencias poblacionales y análisis por

delimitación territorial, c) detección de riesgos durante la pandemia, d) generación de hipótesis, e) monitoreo constante del desempeño del sistema de salud, f) evaluación de eficiencia y eficacia de medidas de control en salud pública, g) análisis de políticas a ejecutar.

CONCLUSIONES

El pensamiento latinoamericano constituido por múltiples ejes ha permitido constituir una bioética regional alrededor de la justicia, que refleja su historia y las crisis y conflictos presentes en cada país. El énfasis para su resolución en lo relacionado con el estudio de conflictos bioéticos en salud pública dados por la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela, devenida en emergencia humanitaria compleja, está en lo social-institucional con enfoque holístico.

La propuesta de la bioética basada en la digievolución, formulada posterior al análisis crítico y comprensión hermenéutica de las propuestas en bioética latinoamericana, que siga los principios de respeto a la legalidad vigente-equidad-protección con énfasis en lo social-institucional, con enfoque holístico, bajo una relación bidireccional con la sociedad del conocimiento y la información, bajo el influjo del *Big Data* y las redes sociales, tiene una metodología flexible que permite estar en consonancia con la bidireccionalidad y la dinámica vertiginosa que ha generado para la resolución de conflictos bioéticos. Permite abordaje de situaciones éticas y puntos de conflicto complejos en salud pública, que contrastan notablemente con la visión del plan nacional de salud al corriente, bajo la visión de la justicia sanitaria como igualdad.

Se recomienda realizar estudios que correlacionen la puesta en práctica de la presente propuesta metodológica de la bioética basada en la digievolución, con las acciones realizadas en salud pública, para enfrentar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela.

De igual forma, se recomienda realizar investigaciones relacionadas con la bioética en la salud pública y la emergencia humanitaria compleja en Venezuela.

COLABORACIÓN ACADÉMICA DE LOS AUTORES

Conceptualización: Jeiv Gómez.

Curación de datos: Jeiv Gómez.

Análisis formal: Jeiv Gómez.

Adquisición de fondos: Carlos Cabrera.

Investigación: Jeiv Gómez.

Metodología: Jeiv Gómez.

Administración del proyecto: Carlos Cabrera.

Recursos: Carlos Cabrera.

Software: Carlos Cabrera.

Supervisión: Carlos Cabrera.

Validación: Jeiv Gómez.

Visualización: Jeiv Gómez.

Redacción - borrador original: Jeiv Gómez.

Redacción - revisión y edición: Jeiv Gómez.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de los cursantes, docentes y personal auxiliar del programa de maestría en bioética con sede en el CENABI, durante la conceptualización, metodología, investigación y análisis formal de datos realizados en el presente estudio.

Declaración de ausencia de conflictos de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses durante la realización del presente estudio.

Patrocinante

Estudio autofinanciado sin patrocinio.

REFERENCIAS

1. Gracia D. ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. *Bol Sanit Panam.* 1990;108(5-6):570-585.
2. Coleman C, Bouésseau M, Reis A. Contribución de la ética a la salud pública. *Bol OMS.* 2008;86:577-656.
3. Jahr F. Eine Umschau über die ethischen Beziehungen des Menschen zu Tier und Pflanze (Bioética: Un análisis de la relación ética de los seres humanos con los animales y las plantas) *Kosmos: Handweiser für Naturenfrende* 1927;24(1):2-4.
4. Potter VR. Bioethics, the Science of Survival. *Perspectives in Biology and Medicine.* 1970;14:127-153.
5. Forrow L, Arnold R. Bioethics Education. *Medicine.* En: Reicht WT, editor. *Encyclopedia of Bioethics.* Georgetown University. Mc Millan Simon & Schuster; 1995.p.259-263.
6. Velásquez G. Fundamentos de un programa de bioética para la carrera de medicina en la Universidad Central de Venezuela. Tesis. Repositorio Institucional Saber UCV. 2014.
7. León F. Bioética, deliberación y salud pública. En: León F, Sorokin P, coordinadores. *Bioética y salud pública en y para América Latina.* Santiago de Chile, Chile: Federación Latinoamericana y del Caribe de Instituciones de Bioética; 2015.p.9-15.
8. Lolas F. Hacia una bioética para América Latina y el Caribe. En: Lolas F, editor. *Bioética y cuidado de la salud. Equidad, Calidad, Derechos.* Ciudad de Panamá, Panamá: Programa Regional de Bioética OPS/OMS Serie Publicaciones 2000; 2000.p.13-18.
9. Lolas F. El desafío bioético de la equidad: su relevancia en salud pública. *Rev Esp Salud Púb.* 2001;75(3):187-192.
10. Reich W. Introduction. En: Reich W, editor. *Encyclopedia of Bioethics* New York: The Free Press; 1978.p.115-127.
11. Cubero-Castillo E. La construcción de un nuevo campo de conocimiento: el caso de la bioética en Venezuela. *Acta Bioethica.* 2015;21(1):137-144.
12. Schmidt L. La bioética en Venezuela, primeras huellas. *Bioethikos.* 2007;1(2):24-38.
13. Dirección General de Investigación y Educación de Venezuela, Dirección General de Normativa y Acreditación Hospitalaria de Venezuela. Reglamento de los comités de investigación y bioética de la red hospitalaria. Disponible en: <http://maiquiflores.over-blog.es/2016/01/reglamento-de-los-comite-de-investigacion-y-bioetica-de-la-red-hospitalaria.html>.
14. Doocy S, Page K, Liu C, Chou V, Hoaglund H, Rodríguez D. *Venezuela Health Profile.* Houston (TX): Simón Bolívar Foundation. 2022. Disponible en: <https://www.simonbolivarfoundation.org/presentations/VenezuelaHealthPresentation22Mar22.pdf>.
15. Tapia M, San Blas G, Machado C, Landaeta M, Carmona A, editores. *Food security and food safety challenges in Venezuela.* Lausana, Switzerland: Frontiers Media SA; 2022.p.4-6.
16. Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de Vida en Venezuela. ENCOVI 2021. Condiciones de vida de los venezolanos entre Emergencia Humanitaria Compleja y Pandemia. Caracas: UCAB. 2022. Disponible en: <https://www.proyectoencovi.com/encovi-2021>.
17. Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de Vida en Venezuela. ENCOVI 2014. Caracas: UCAB. 2015. Disponible en: <https://www.proyectoencovi.com/encovi-2014>.
18. Codevida, Acción Solidaria, Asociación Venezolana para la Hemofilia, Convite, Prepara Familia, Senos Ayuda, et al. *Emergencia Humanitaria Compleja en Venezuela: Derecho a la salud. Reporte nacional.* 2018. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1K7qqd_YjU9ofw9SxYwumDMADxDReX5eU/view.
19. Médicos por la Salud. Encuesta Nacional de Hospitales. Boletín I 2022. Caracas: ENH; 2022. Disponible en: <https://www.encuestanacionaldehospitales.com>.
20. Díaz J. El Sistema de Salud en Venezuela. Caracas: OVS; 2016. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/boletines/salud/sistema-de-salud-en-venezuela/>.
21. Carrillo A. Sistema de salud en Venezuela: ¿un paciente sin remedio? *Cad. Saúde Pública.* 2018; 34 (3). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/csp/a/PFRRksgBHCfMkDFM668YvfC/?lang=es>.
22. World Health Organization. *Monitoring the building blocks of health systems: a handbook of indicators and their measurement strategies.* Geneva, Switzerland: WHO; 2010.
23. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Descargas. Caracas: MPP; 2022. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/folders/13O17SAQXa7ofU-HQ9XSP9mELHES07O9K>.
24. Lolas F. Macrobioética y el principio de construcción de la salud. En: Málaga H, director. *Salud Pública. Enfoque Bioético.* Caracas: Disinlimed; 2005.p.139-144.

25. Tealdi JC. La enseñanza de la bioética como nuevo paradigma en salud. *Bioethics*, Blackwell Publisher. 1993;7(2-3):188-199.
26. Cortina A. *El Mundo de los Valores*. 6ª edición. Bogotá: El Buho; 2007.
27. Peguero M. Bioéticas y prácticas de salud pública. *Rev Iberoam Bioét*. 2018;7:1-13.
28. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Noticias nacionales. Caracas: MPPS; 2022. Disponible en: <http://mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac?start=1214>.
29. Observatorio Venezolano de la Salud. Las dimensiones éticas de la salud. Caracas: OVS; 2021. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/noticias/2021/las-dimensiones-eticas-de-la-salud/>.
30. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. New York: Oxford University Press; 1979.
31. Tealdi J. Pensamiento latinoamericano. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.1-2.
32. Fabri M. Doctrina social de la iglesia. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.525-527.
33. León F. Justicia y bioética ante las desigualdades en salud en Latinoamérica. *Revista Colombiana de Bioética*. 2010. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=189217244006>.
34. Gracia D. Prólogo a Principios de ética biomédica. En: Beauchamp T, Childress J, editores. *Principios de Ética Biomédica*. Barcelona, España: Editorial Masson S.A., 1999.p.522.
35. Sotolongo P. Bioética y complejidad. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.173-176.
36. Kottow M. Bioética de protección. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.165-167.
37. Mainetti J. Bioética narrativa. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.167-168.
38. Tinant L. Bioética jurídica. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.168-171.
39. Tealdi J. Bioética de los derechos humanos. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.177-180.
40. Neira H. América Latina y bioética. En: Tealdi J, editor. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá, Colombia: UNESCO – Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad de Colombia; 2008.p.156-158.
41. Cabrera C, Escudero P, Sarmiento C, Espinoza F, Rivero A, Romero N, et al. Participación de la bioética y la evidencia clínica en la medicina materno fetal. *Rev Latin Perinat*. 2019;22 (4):227-234.
42. Gómez J, Cabrera C. Vinculación bioética de las redes sociales y la medicina materno fetal. *Rev Latin Perinat*. 2021;24(1):2-7.
43. Porto D. Bioética latinoamericana: contorno intangible de la realidad del continente. *Rev Iberoam Bioet*. 2016;2:1-14.
44. Pérez M. Ética de la información y la educación. Hacia un uso positivo de las redes sociales en la educación media y básica. En: Rodríguez L, Pérez M, editores. *Ética multicultural y sociedad en red*. Barcelona, España: Ariel; 2014.p.103-114.
45. Borgoño C. Bioética Global y Derechos Humanos: La Declaración de la UNESCO y el desafío de la diversidad cultural. Roma: Ateneo Pontificio Regina Apostolorum.; 2009.
46. Capurro R. Desafíos teóricos y prácticos de la ética intercultural de la información. En: Rodríguez L, Pérez M, editores. *Ética multicultural y sociedad en red*. Barcelona, España: Ariel; 2014.p.5-17.
47. Trejo R. Ética en las redes sociales. Dilemas y reflexiones. En: Rodríguez L, Pérez M, editores. *Ética multicultural y sociedad en red*. Barcelona, España: Ariel; 2014.p.39-52.
48. Gutiérrez M. Pluralismo epistemológico y redefinición cultural de las tecnologías de la información y la comunicación. En: Rodríguez L, Pérez M, editores. *Ética multicultural y sociedad en red*. Barcelona, España: Ariel; 2014.p. 5-84.
49. López R. Revolución. Del Homo sapiens al Homo digitalis. *Investigación y Ciencia*. 2018;26(74):90-92.
50. Real Academia Española de la Lengua. Evolución. Madrid, España: RAE; 2022. Disponible en: <https://dle.rae.es/evoluci%C3%B3n>.
51. Es-academic.com. Digievolución. San Francisco (CA): Wikipedia Español; 2000-2022. Disponible en: <https://es-academic.com/dic.nsf/eswiki/350951>.

52. Schmidt L. Método de interpretación y análisis holístico en casos bioéticos. *Acta Bioethica*. 2008;14(1):39-46.
53. Organización Panamericana de la Salud. Indicadores de salud. Aspectos conceptuales y operativos. Washington, D.C.: OPS-2017. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=health-analysis-metrics-evidence-9907&alias=45250-](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=health-analysis-metrics-evidence-9907&alias=45250-indicadores-salud-aspectos-conceptuales-operativos-250&Itemid=270&lang=es)
54. Gómez J, Cabrera C, Grupo de Especialistas “Red COVID-19 y gestación”. Pandemia por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y embarazo en América Latina: consideraciones bioéticas preliminares. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2020;80(Sup1):S56-S69.

Otorrinolaringólogos miembros de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Datos biográficos

Otolaryngologists' members of the National Academy of Medicine of Venezuela. Biographical data

María José Zamora Santil¹

RESUMEN

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela (ANM) fue fundada el 7 de abril de 1904. Y en la actualidad está integrada por 40 Individuos de Número (IN), 50 Miembros Correspondientes Nacionales (MCN) y 30 Miembros Correspondientes Extranjeros (MCE), a los cuales se les ha conferido la categoría de Miembros Académicos (MA). A lo largo de los 118 años de existencia esta corporación científica oficial ha estado integrada por aproximadamente 400 MA, entre IN, MCN y MCE. En el campo de la Otorrinolaringología han sido electos 17 miembros, 11 IN, 5 MCN y 1 MCE. En el presente trabajo se realiza un recuento biográfico siguiendo un orden cronológico de los diferentes otorrinolaringólogos que hasta la fecha han integrado esta corporación científica oficial.

Palabras clave: Academia Nacional Medicina de Venezuela, otorrinolaringólogos, Miembros Académicos.

SUMMARY

The National Academy of Medicine of Venezuela (ANM) was founded on April 7, 1904 and is currently made up of 40 individuals of number (IN), 50 National Corresponding Members (NCM), and 30 Foreign Corresponding Members (FCM) who have been conferred the category of Academic Members. Throughout the 118 years of existence of this official scientific corporation, it has been integrated around 400 AM, between IN, NCM, and FCM. In the field of Otorhinolaryngology, 17 members have been elected, among 11 IN, 5 MCN, and 1 MCE. In the present work, a biographical account is carried out following a chronological order of the different otorhinolaryngologists who have integrated this official scientific corporation to date.

Keywords: National Medicine Academy of Venezuela, otorhinolaryngologists, Academic members.

INTRODUCCIÓN

Los miembros de la Academia Nacional de Medicina (ANM), denominados Académicos, están clasificados, por definición legal, en tres categorías: Individuos de Número, Miembros Correspondientes Nacionales y Miembros Correspondientes Extranjeros. Los requisitos para acceder a cada una de las categorías están definidos en la Ley Orgánica de la Academia, aprobada el 7 de abril de 1904 y ejecutada por el Presidente de la República un día después.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.2.22>

ORCID: 0000-0003-1883-0769

¹Otorrinolaringólogo. Unidad de Otorrinolaringoendoscopia, Instituto Médico La Floresta, Caracas, Venezuela.
E-mail: maria.zamora74@gmail.com

Recibido: 29 de mayo 2023
Aceptado: 7 de junio 2023

El 15 de julio de 1941 la Ley Orgánica de la ANM inicialmente aprobada sufrió algunas modificaciones, elevando a 120 el número de académicos seleccionados, a saber, 40 Individuos de Número, 50 Miembros Correspondientes Nacionales y 30 Miembros Correspondientes Extranjeros (1).

Desde su fundación en 1904, la ANM estuvo integrada por diferentes especialistas que consolidaron los cimientos fundacionales de la medicina académica nacional entre los cuales se encontraron algunos destacados otorrinolaringólogos. En la presente publicación presentamos los rasgos biográficos de los otorrinolaringólogos, siguiendo un orden estrictamente cronológico que comenzó el 11 de junio de 1904, hasta diciembre de 2022 (1,2).

HISTORIA DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

En 1892 se encontraban en París los doctores Luis Razetti (1862-1932) y Santos Aníbal Dominici (1869-1954), quienes tuvieron la oportunidad de intercambiar ideas respecto a la fundación de una sociedad de médicos en Caracas. Al regresar a Venezuela, Razetti le comunicó su idea a Francisco Antonio Rísquez (1856-1941) quienes crearon la Sociedad de Médicos y Cirujanos. Esta sociedad se extinguió, y fue sucedida por el Colegio de Médicos de Venezuela (1).

El 7 de abril de 1904 el Congreso Nacional derogó la Ley creadora del Colegio y dispuso en esa fecha, que se estableciera la corporación denominada Academia Nacional de Medicina, que fue ejecutada por el Presidente de la República el 8 de abril de 1904.

El 11 de junio de 1904 se instaló por primera vez la Academia Nacional de Medicina, se eligieron y tomaron posesión de sus cargos los integrantes de la primera Junta Directiva, Alfredo Machado (presidente); Tomás Aguerrevere Pacanins (primer vicepresidente); Emilio Ochoa (segundo vicepresidente); Luis Razetti (secretario perpetuo); Juan de Dios Villegas Ruiz (subsecretario); Bernardo Herrera Vegas (tesorero) y Eduardo Fernández (bibliotecario

perpetuo). El número de los integrantes de la Junta Directiva se ha reducido en los últimos años a cinco: Presidente, Vicepresidente, Secretario, Tesorero y Bibliotecario-Archivero (1).

El Congreso Nacional derogó el 15 de julio de 1941 la Ley Orgánica del 8 de abril de 1904, en la cual hizo algunas modificaciones y elevó a 120 el número de académicos distribuidos así: 40 individuos de número, 50 miembros correspondientes nacionales y 30 miembros correspondientes extranjeros (1).

OTORRINOLARINGÓLOGOS FUNDADORES DE LA ANM

En el grupo de académicos fundadores con la jerarquía de Individuos de Número, figuraron dos eminentes médicos otorrinolaringólogos, el Dr. Francisco Hermógenes Rivero y el Dr. Bernardino Mosquera, quienes ocuparon respectivamente los sillones N.º VII y XVII (1-3).

Dr. Bernardino Mosquera Dalla-Costa



**Dr. Bernardino Mosquera Dalla-Costa
(1855 - 1923)**

El Dr. Bernardino Mosquera Dalla-Costa nació en Caracas el 6 de febrero de 1855. Fue hijo de José Antonio de Mosquera y Amelia Dalla-Costa. En 1872 inició la carrera de Medicina en la Universidad Central de Venezuela (UCV) (3).

En septiembre de 1876 realizó estudios en la Universidad de Filadelfia, donde también hizo estudios de posgraduación en Otorrinolaringología, Otolología y Sordera y egresó el 15 de marzo de 1880. A su regreso a Venezuela, obtuvo su reválida en Caracas, se anunció como Otológico y especialista en sordera. Al enfrentarse a un medio que no estaba acostumbrado al ejercicio exclusivo de la Otorrinolaringología, tuvo que dedicarse al ejercicio de la medicina clínica como internista (3).

En 1881 creó el primer laboratorio de Bacteriología y Anatomía Patológica en Venezuela. En 1882, viajó a Europa para realizar estudios de Anatomía Patológica. El 24 de diciembre 1885 contrajo nupcias con Natividad Briceño. Asume en 1888, la cátedra de Patología Interna en la UCV y es designado miembro de la junta médica encargada para la construcción del Hospital José María Vargas (3).

Adelantó, junto a Rísquez, el concepto nosográfico de las fiebres paratíficas y precisó, por autopsia, la existencia de la fiebre tifoidea. Por este hallazgo se le considera uno de los principales pioneros de la Bacteriología en Venezuela.

El Dr. Mosquera fue el primer médico venezolano en practicar la prueba de serorreacción de Widal y comprobar que la disentería era causada por la amiba de Loesch. En 1898 publicó un trabajo con el cual dio a conocer la brucelosis. En 1898 fundó el Instituto Nacional Jenner para la preparación de la vacuna antivariólica y otros sueros en Venezuela. Ocupó el cargo de Ministro de Instrucción Pública entre 1898 y 1899. Introdujo los rayos X como disciplina rutinaria auxiliar del diagnóstico en Venezuela. En junio de 1904 figuró como uno de los 35 fundadores de la Academia Nacional de Medicina y ocupó el Sillón XVII. Fue segundo vicepresidente de 1906 a 1908. Como académico presentó en 1905, un trabajo sobre el Bachiller Rangel titulado “Nota preliminar sobre la peste boba en los équidos de los llanos de Venezuela”. En 1909 ocupó la Presidencia del Consejo de la Facultad Médica de la Universidad Central de

Venezuela. En 1908 presentó otro trabajo en la Academia Nacional de Medicina sobre “Fiebre de Malta”. En 1918 contribuyó con la redacción del Código de Moral Médica, editado por la Academia Nacional de Medicina. Fue, además, un aficionado a la fotografía y tenía un laboratorio propio en su casa. Cinco años más tarde, en 1923, viajó a París, donde murió el 1° de octubre a los 68 años, luego de que le diagnosticaron una severa dolencia renal (3).

Dr. Francisco Hermógenes Rivero Feo



**Dr. Francisco Hermógenes Rivero Feo
(1875 - 1962)**

El Dr. Francisco Hermógenes Rivero Feo nació en Guasipati, Edo. Bolívar, el 1° de octubre de 1875. Fue hijo de Hermógenes Rivero e Isabel Feo. En la Universidad Central de Venezuela obtuvo los títulos de Doctor en Ciencias (1890), ingeniero civil (1893) y Doctor en Ciencias Médicas (1895).

En octubre de 1895 se residenció en París para revalidar su título de médico y continuar estudios formales. A fines de 1898 regresó a Venezuela, incorporándose al personal docente de la Universidad Central de Venezuela en la Cátedra de Cirugía. Realizó en el Hospital Vargas, junto al Dr. Conde Flores, la primera trepanación mastoidea que se practicaba en Venezuela (3,4).

Fue uno de los 35 fundadores de la Academia Nacional de Medicina, ocupando el Sillón VII. Se incorporó el 18 de noviembre de 1904 con su trabajo "Contribución al estudio de las fístulas umbilicales" (3).

En 1905, fue desterrado del país por motivos políticos. En 1906 obtuvo la licenciatura por reválida para ejercer la medicina en Puerto Rico. Años después se trasladó a Estados Unidos y ejerció la profesión médica. Regresó a Venezuela y fue designado Vicerrector interino de la UCV en 1930. En 1936 ejerció como Ministro de Comunicaciones, Director de Asistencia Social y jefe de la Oficina Nacional del Trabajo; también ocupó los cargos de Gobernador del Estado Carabobo y del Estado Miranda. En 1940 fue nombrado director de la Escuela de Medicina (3).

Realizó diversas publicaciones relacionadas con la otorrinolaringología y la cirugía general. Varios de esos trabajos fueron incorporados, en sus libros titulados: Clínicas y críticas quirúrgicas de 1941 y Clínicas y Policlínicas Otorrinolaringológicas de 1950.

Falleció en Caracas, a la edad de 87 años, el 11 de febrero de 1962 (3).

OTORRINOLARINGÓLOGOS INDIVIDUOS DE NUMERO DE LA ANM

Dr. Emilo Conde Flores

Emilio Conde Flores, nació en Caracas el 17 de noviembre de 1869 y fue hijo del Sr. Fabricio Conde y la Sra. Mercedes Flores de Conde. Ingresa a la Universidad Central de Venezuela y el 24 de octubre del 1886 obtiene el grado de Doctor (4).



**Dr. Emilo Conde Flores
(1869 - 1928)**

En 1892, el Dr. Emilio Conde Flores viajó a Europa desempeñando los cargos de Cónsul General de Venezuela en Austria-Hungría, donde realizó numerosos cursos. El cargo diplomático le facilitó entablar importantes amistades, como los profesores de la medicina europea y con los grandes maestros la Otorrinolaringología, entre ellos, Politzer y Urbantschitzh en Viena; Lermoyez, Luc, Moure, Castex Lebet-Barbon en Francia; Rose, Nuvoli y Ferrari en Italia; Morell Mackenzie y Lenox Brown en Inglaterra y Hartmann en Alemania. Para esa época, la Otorrinolaringología era una novel disciplina quirúrgica. Las influencias de estos importantes profesores europeos fueron determinantes en la orientación vocacional que Emilio Conde Flores desarrollaría en su sucesiva trayectoria profesional (3,4).

Ingresa al Hospital Vargas y comenzó a perfilarse como un de los más importantes pilares de la docencia medica nacional. Entre 1895 y 1902 fue designado jefe del Servicio de Medicina. En ese momento popularizó las siglas TBC como sinónimo de Tuberculosis.

En 1905 crea el Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Vargas, el que también funcionó como la primera cátedra formal de esa especialidad (5).

En el registro estadístico de las intervenciones otorrinolaringológicas practicadas, figuran: la trepanación mastoidea de los senos de la cara, las polipectomías, las turbinotomías, las amigdalotomías. La primera trepanación mastoidea que se practicó en el país fue llevada a cabo en el Hospital Vargas en el año 1898 por el Dr. Conde Flores y el Dr. Francisco Hermógenes Rivero (5).

El Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas surgió como producto de la influencia liderada por el Dr. Conde Flores, que sería el semillero fundamental de la generación de especialistas, cuyos discípulos recibieron su apoyo para profundizar sus estudios en Europa. De esta generación de especialistas surgieron Lino Clemente, José Ángel Rivas, Andrés Pietri, Gustavo Rísquez, Carlos H. Aranguren, Julio García, Samuel Maldonado, Lisandro López, Rafael González Rincones, Gualberto Briceño Rossi, Miguel Rodríguez Rojas y su hijo Franz Conde Jahn, entre otros. Todos ellos regresarían al país después para continuar de manera decidida con el desarrollo de la especialidad (5).

El Dr. Emilio Conde Flores ingresó en 1905 a la Academia Nacional de Medicina, ocupando el Sillón N° II, con su trabajo de incorporación titulado "Tratamiento de la Oena por el Quinosol". Como académico presentó algunos trabajos, entre los que destaca la presentación del primer caso de Vaciamiento Petromastoideo o Mastoidectomía realizada en el país (6).

El Dr. Conde Flores fue el primer vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina entre 1912 y 1914 y después ocupó la presidencia (1926-1928). En 1923 fue designado Miembro del *American College of Surgeons* (5,6).

Francia le otorgó la condecoración de Caballero de la Legión de Honor. Igualmente fue Soberano Gran Comendador del Supremo Consejo Confederado de la Gran Logia Masónica de la República de Venezuela y Senador del Congreso Nacional (5).

El Dr. Emilio Conde Flores falleció de manera súbita, el 21 de febrero de 1928, a los 59 años

de edad, cuando ejercía la presidencia de la Academia Nacional de Medicina, trascendiendo como el fundador de los estudios formales de la Otorrinolaringología como especialidad médica en Venezuela (5).

Dr. Rafael González Rincones



Dr. Rafael González Rincones
(1885 - 1958)

El Dr. Rafael González Rincones nació en San Cristóbal (Edo. Táchira) el 12 de febrero de 1885. Hijo de Carlos González Bona y de Soledad Rincones, esposo de Ernestine Perié, de nacionalidad francesa y compadre del General Juan Vicente Gómez.

Inició sus estudios de medicina en la Universidad Central de Venezuela, donde obtuvo el título de Doctor en Medicina en el año 1906, previa presentación de la tesis doctoral titulada: Datos acerca de las fiebres en Venezuela. Entre 1906 y 1912, realizó estudios en la Universidad de París. Obtiene el grado de Médico Colonial en 1910 y en Londres asistió a los servicios de Cirugía y Otorrinolaringología en el Saint Bartholomew Hospital. En 1911, presentó el examen de Médico Legalista en la Universidad de París y siguió sus estudios en el Instituto Pasteur (3,5).

A su regreso a Caracas en 1912, fue puesto al frente del laboratorio de Bacteriología de la Oficina de Sanidad Nacional, donde introdujo en Venezuela la vacunación gratuita antitífica y fue profesor de Anatomía Humana y Medicina Operatoria en la Universidad Central, profesor de Histología de la Escuela de Medicina de Caracas entre 1913 y 1916 (5).

En 1915 se realiza la primera radiografía de estómago en Venezuela y es efectuada por el Dr. Rafael González Rincones, en Caracas. Ese mismo año fue recibido como Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, ocupando el Sillón XXI, desempeñando su presidencia en el período 1930-1931. En su trabajo de incorporación como académico, presentó la forma como fue reconocida mundialmente una nueva especie de *Trypanosoma* reportada por Rafael Rangel como *Trypanosoma equinum voges*, en 1905 (5).

En el período 1952-1954, al renovarse su directiva, fue elegido Bibliotecario. En la Academia colaboró con los Juicios Críticos de Incorporación del Dr. José A. Tagliaferro, Sillón XXVII (1948); del Dr. Marcel Granier, Sillón XL (1952); del Dr. Antonio Briceño Rossi, Sillón XVI (1952) y del Dr. David Iriarte, Sillón XXXVI (1946) (2).

Fue autor de más de 189 títulos de obras y artículos en los que la Geología y la Astronomía, alternaron con monografías de índole médica sobre el Paludismo y la vacunación contra la Fiebre Amarilla (5).

El Dr. González Rincones adquiere, en 1919, la hacienda La Trinidad, la cual decidió vender la mayor parte de los terrenos para construir la ciudad satélite de Caracas, llamada hoy Urbanización La Trinidad.

El Doctor González Rincones falleció en la ciudad de Caracas el 13 de abril de 1958 (5).

Dr. Lisandro López Villoría

El Dr. Lisandro López Villoría nació en la ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, el 11 de marzo de 1878. Fueron sus padres Francisco López Galeno y María de la Paz Villoría. Comenzó los estudios médicos en el Colegio



Dr. Lisandro López Villoría
(1878 - 1960)

Federal de Primera Categoría y luego obtuvo el título de Doctor en Ciencias Médicas en la Universidad Central de Venezuela. Realizó estudios de postgrado en Medicina Interna, Cirugía General y en las Clínicas de Oftalmología y Otorrinolaringología de París, España (Madrid y Barcelona), Berlín (Der. Charite), Londres y Nueva York (5).

A su regreso a Venezuela fue el iniciador de la Broncoesofagología. Aceptó el cargo de Adjunto del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas en 1925 ofrecido por el Dr. Conde Flores. Fue jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Carlos J. Bello de la Cruz Roja Venezolana. De esta manera, Lisandro López Villoría se convirtió en un distinguido médico que tuvo una destacada actuación en los campos de la otorrinolaringología y oftalmología en el país. Se incorporó a la Academia Nacional de Medicina como Individuo de Número, Sillón XIV, el 11 de febrero de 1926, con el trabajo “Al

margen del tratamiento quirúrgico del estrabismo convergente”, cuyo juicio crítico lo realizó el Dr. Augusto Jiménez Arráiz (2,5).

Fue Primer Vicepresidente (1930-31), Presidente (1931-1932) y Tesorero (1940-1942) de la Academia Nacional de Medicina. En 1930 fue uno de los co-fundadores de la Clínica Luís Razetti. En 1941 fue Miembro Honorario de la Cruz Roja Venezolana, jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Instituto de Oncología “Luis Razetti” y entre 1938 y 1939 ocupó el cargo de Presidente de la Junta Directiva de la Cruz Roja Venezolana. Practicó por primera vez en Venezuela la exploración Tonométrica Instrumental del globo ocular; el examen microscópico del ojo vivo, la enucleación del globo ocular con anestesia local, la Trepanación Esclero-corneana del ojo, la resección del segmento anterior del ojo con recubrimiento conjuntival, Dacriocistorinostomía externa y la Extirpación Total de las amígdalas con anestesia general por el éter y succión eléctrica (5-7).

Ocupó importantes cargos públicos durante el gobierno el General Juan Vicente Gómez; Fue miembro de las sociedades francesas de Oftalmología y Otorrinolaringología, del Servicio de Oftalmología de la Clínica de la Facultad de París, de la Sociedad Venezolana de Cirugía; de *American College of Surgeons* y de la Sociedad Hispanoamericana de Otorrinolaringología. Publicó más de 50 trabajos dedicados a las áreas de otorrinolaringología y oftalmología (5).

El Dr. López Villoría falleció a la edad de 81 años en Caracas en 1960.

Dr. Julio García Álvarez

El Dr. Julio García Álvarez nació en Barinas en 1893. Fue hijo de Julio García Bazán y de Zoila Rosa Álvarez Andueza. Estudia Medicina en la Universidad Central de Venezuela, institución que le confiere el título de Médico Cirujano en 1920.

Realizó cursos de especialización en la Universidad de París, donde obtuvo el título de Médico Colonial en 1924. Se especializó en enfermedades de oídos, nariz y garganta en el Hospital Vargas de Caracas, donde se formó como discípulo del Dr. Emilio Conde



**Dr. Julio García Álvarez
(1893-1953)**

Flores y luego viaja a Europa para completar su especialidad (1923-1925) obteniendo además el título de Médico Colonial Francés. En 1927 fue jefe encargado del Servicio de Otorrinolaringología (ORL) del Hospital Vargas (5,8,9).

Tras la muerte del Dr. Emilio Conde Flores en 1928, asumió la Jefatura del Servicio y la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital Vargas. El 20 de septiembre de 1929 obtuvo el Doctorado en Medicina en la Universidad Central de Venezuela presentando la tesis “Indicaciones y técnica de la Amigdalectomía” (3,5,9).

En 1930 fue co-fundador de la Policlínica Caracas y su Presidente desde 1930 a 1938. Fue Secretario General de la Cruz Roja Venezolana (1934-1935). En 1935 fue uno de los iniciadores de la cirugía laríngea a cielo abierto al practicar una Laringotomía para extirpar una papilomatosis obstructiva (5).

En 1942 fue designado Jefe del Servicio de ORL en el Hospital de Niños de Caracas. En 1943 fundó el primer servicio de Broncoesofagoscopia

en el Sanatorio Simón Bolívar de Caracas y un año después presidió las Primeras Jornadas Otorrinolaringológicas de Venezuela (3,5).

Fue elegido directamente Individuo de Número para el Sillón IV de la Academia Nacional de Medicina el 12 de abril de 1945 y se incorporó en 1946 con el trabajo titulado “Broncoesofagología en Venezuela”, cuyo Juicio Crítico lo hizo el Dr. Lisandro López Vilorio. Como académico ejerció como Administrador de la Gaceta Médica de Caracas entre 1950 a 1952, Tesorero de la Junta Directiva (1948-1950) y vicepresidente para el período 1952 (2,5).

Fue nombrado por el gobierno provisorio como Rector de la Universidad Central de Venezuela durante los años 1951-1953 (5).

Fue autor de numerosos trabajos, entre los cuales sobresalen: La Broncoesofagología en Venezuela y Diagnóstico de la Laringotraqueobronquitis aguda. Fue además miembro de numerosas Sociedades Médicas nacionales y extranjeras de Cirugía, ORL y Oftalmología (5).

Fue Presidente del Consejo de Reforma de la Universidad Central de Venezuela y allí le sorprendió la muerte el 25 de agosto de 1953, a la edad de 60 años (5).

Dr. Gualberto Briceño Rossi

El Dr. Gualberto Briceño Rossi nació en Barcelona, Estado Anzoátegui, el 12 de julio de 1881. Hijo de Pedro Luis Briceño Martín y Felicia Rossi Ricci. Fue elegido el 14 de junio de 1928 para el Puesto # 30 como Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina por el estado Anzoátegui, convirtiéndose en el primero en ocupar el puesto. Doctor en Ciencias Médicas (UCV, 1906) con la Tesis Doctoral titulada Fisiología y Terapéutica de las inositas. Fue discípulo del Dr. Emilio Conde Flores en el Hospital Vargas formándose como especialista en Otorrinolaringología. Posteriormente, viajó a Estados Unidos y Europa. En París se especializa en cirugía y otorrinolaringología. Ejerció la medicina en Caracas y otras ciudades del oriente del país, especialmente en Barcelona. Se incorporó en 1952 como Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina, Sillón XVI,



Dr. Gualberto Briceño Rossi
(1881 - 1954)

presentando el trabajo científico titulado “El problema de la Filariosis bancrofti en Venezuela”. En 1914 había publicado “Campaña antipalúdica en Anzoátegui”, Tratamiento de varices de las piernas y, en 1922, “Radium terapia en los tumores malignos” (3,5).

Dr. Franz Conde Jahn

El Dr. Franz Conde Jahn, nació en Caracas el 25 de mayo de 1901. A los 24 años de edad, en 1925, recibió su título de Doctor en Ciencias Médicas en la Universidad Central de Venezuela, presentando su Tesis Doctoral que versó sobre el Diagnóstico precoz del embarazo (5).

La muerte de su padre y mentor sorprendió al Dr. Conde Jahn, cuando estaba realizando sus estudios de especialización en Europa en 1928. Estos los realizó entre 1923-1930 en París, Burdeos y Hamburgo.



Dr. Franz Conde Jahn
(1901 - 1977)

Al regresar a Venezuela, se asimiló en el Ejército y lo destacaron en el Servicio de Sanidad Militar de la ciudad de Maracay, donde ejerció su especialidad. Fundó en esa misma localidad el Servicio de Otorrinolaringología de la Clínica Maracay en 1930, ejerciendo el cargo de jefe hasta 1935. En la capital ejerció la especialidad en la antigua enfermería del Cuartel San Carlos durante el período 1936-1938, y en el Hospital Militar y Naval Antonio José de Sucre durante el período 1938-1956. Prosiguió con su fructífera carrera docente y asistencial en el Hospital Universitario de Caracas entre 1956 y 1960 y en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas Dr. Carlos Arvelo entre 1960 y 1967. Este último año pasó a situación de retiro como oficial asimilado con el grado de Coronel (5).

El Dr. Conde Jahn fue fundador de los servicios de Cátedra de ORL de los mencionados hospitales Universitario de Caracas y Dr. Carlos Arvelo entre 1960-1967. Fue miembro del Consejo de la Facultad de Ciencias Médicas y profesor de la

Cátedra Libre de Clínica Otorrinolaringológica de la Universidad Central de Venezuela (5).

Durante su época de actividad profesional fue uno de los otorrinolaringólogos emblemáticos del país, ya que introdujo numerosas e importantes innovaciones en la práctica quirúrgica de su especialidad, sobre todo en el manejo terapéutico de las afecciones inflamatorias y tumorales del oído, nariz, faringe y laringe. Dedicaba atención especial a la estricta indicación formal de las operaciones en los pacientes que lo consultaban y al manejo del aspecto emocional y psicológico del paciente otorrinolaringológico quirúrgico (5).

Su aporte a la literatura médica e histórica fue extenso, e incluye trabajos de investigación, reportes de casos clínicos, artículos de prensa, folletos y comunicaciones de divulgación al público y libros, entre los que se encuentra uno titulado Cirugía, publicado en 1930. Allí recogió las experiencias de sus estudios de postgrado realizados en Francia y Alemania, y otro libro titulado Lecciones de Otorrinolaringología que fue editado en 1944 (5).

El artista plástico Carlos Cruz Diez realizó varias ilustraciones anatómicas y quirúrgicas inéditas para algunas de sus publicaciones y presentaciones científicas.

El 18 de noviembre de 1934, fue elegido Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina, Puesto N° 33, por el Estado Aragua. El 1° de junio de 1939, a los 38 años de edad, fue elegido para el Sillón VI (2,5).

Fue Miembro de la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina, como tesorero de 1952 a 1954, vicepresidente de 1956 a 1958, y presidente de 1958 a 1960.

Quienes lo conocieron personalmente resaltaron sus cualidades de ser humano sumamente culto, disciplinado y organizado y en la práctica honraba los valores de la familia, de la amistad y de la fe católica (2,5).

El Dr. Conde Jahn falleció en Caracas, el 17 de diciembre de 1977. Dos años después de su muerte, su amigo otorrinolaringólogo francés, el profesor Georges Portmann, publicó una extraordinaria semblanza que reconocía los aportes realizados en la Otorrinolaringología y a su brillante trayectoria profesional y académica (8).

Dr. David Roberto Iriarte Díaz



**Dr. David Roberto Iriarte Díaz
(1903 - 1994)**

El Dr. David Roberto Iriarte Díaz nació en Maracaibo el 10 de noviembre de 1903, hijo de Miguel Iriarte Pineda y de Celmi Díaz de Iriarte. Obtuvo el título de Médico en la Universidad Central de Venezuela y de Doctor en Ciencias Médicas en 1928 con la tesis “Contribución al estudio de la Flageliasis de las plantas en Venezuela”. En 1928 ingresa al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas (5,10,11).

Al concluir su preparación como otorrinolaringólogo, viajó a Maracaibo y ejerció como laboratorista y otorrinolaringólogo en la Casa de Beneficencia, e ingresó a la Sociedad Médico Quirúrgica del Zulia como miembro. Años después viajó a Europa para profundizar sus conocimientos científicos y a su regreso se establece en Caracas, donde se queda definitivamente para desarrollar su carrera profesional (10).

En París había mantenido contacto con el Dr. Alberto Fernández Márquiz, quien para aquel momento realizaba estudios en el Instituto Pasteur sobre la preparación y administración de la vacuna contra la Tuberculosis. Obtuvo del mencionado

médico las primeras semillas de BCG (bacilo de Calmette y Guérin) con cuyas cepas se elaboraron las primeras vacunas contra la Tuberculosis en Caracas (8,10,11).

A inicios de la tercera década del siglo XX, regresó a Venezuela y se incorporó al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas. Dictó las asignaturas de Clínica Otorrinolaringológica de la Facultad de Medicina y de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Odontología (5).

Fue preparador de la primera vacuna en Venezuela contra el chancro blando y en 1933 fundó, en compañía del Dr. Leopoldo Briceño Iragorry, el Laboratorio Clínico en la recién creada Clínica Razetti (12).

En 1931 fue elegido para ocupar el Puesto # 34 de Miembro Correspondiente Nacional de la Academia de Medicina por el Estado Zulia y en 1946 electo Individuo de Número, Sillón XXXVI, incorporándose ese año con el trabajo “La familia Simulidae de Venezuela”, cuyo Juicio Crítico lo hizo el Dr. Rafael González Rincones (2,5).

En 1955 figuró como uno de los 56 miembros fundadores de la Sociedad de Otorrinolaringología, igualmente fue uno de los fundadores de la Sociedad Venezolana de Bacteriología y Parasitología, así como también de la Sociedad Venezolana de Medicina Tropical (12).

Publicó más de 100 trabajos científicos, cinco libros, galardonado en varias oportunidades con múltiples reconocimientos. Por sus estudios entomológicos publicados hay dos insectos en el mundo que llevan su nombre (5).

El Dr. David Iriarte falleció en Caracas 24 de octubre de 1994, a la edad de 91 años.

Dr. Victorino Márquez Reverón

El Dr. Victorino Márquez Reverón nació en Caracas el 2 de noviembre de 1917, hijo de Armando Márquez Iragorry y Margarita Reverón Montemayor. Realizó sus estudios de Medicina en la Universidad Central de Venezuela y en 1941 recibió su título de Doctor en Ciencias Médicas, presentando la tesis doctoral titulada “La otomastoiditis del lactante y su relación con los trastornos graves de la nutrición” (5,12).



Dr. Victorino Márquez Reverón
(1917 - 2002)

En 1943 viajó a Estados Unidos a realizar sus estudios de postgrado en Filadelfia y un año después, en New York, hasta 1946. Regresó a Venezuela y se incorporó al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Niños, fue Jefe de dicho servicio entre 1948 y 1962 (5).

Fue Adjunto e Instructor del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas (1952-1956), asumiendo la jefatura de ese servicio en 1956. Durante ese período siguió profundizando sus conocimientos en la especialidad en el exterior, así viajó en 1952 a Italia, en 1956 a Illinois (USA) con el Dr. George Elmer Shambaugh Jr., pionero en usar un microscopio quirúrgico en una cirugía de oído compleja. A su regreso en 1956, fue nombrado Profesor Agregado de la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de Caracas y años después ascendió al escalafón de Profesor Titular (5,10).

En 1957 fundó en Caracas el Instituto de Otorrinolaringología (San Bernardino) que para la época constituyó un moderno hospital otorrinolaringológico privado dotado de equipamiento actualizado en la especialidad. En dicho centro se instaló el primer microscopio operatorio marca Zeiss® (5).

El 18 de octubre de 1956 fue elegido para el Puesto # 30 como Miembro Correspondiente Nacional por el Distrito Federal, y fue elegido Individuo de Número para el Sillón VII. Su acto

de incorporación se realizó el 20 de febrero de 1964 con el trabajo titulado: “Valor práctico de la electronistagmografía rotatoria” (2,5).

Publicó 39 trabajos relacionados con la Otorrinolaringología (2,5,7).

El Dr. Victorino Márquez Reverón falleció en Caracas, a la edad de 85 años, el 2 de Julio del 2002.

Dr. Gabriel Briceño Romero



Dr. Gabriel Briceño Romero
(1909 - 2002)

El Gabriel Briceño Romero nació el 20 de enero de 1909 en San Carlos de Mara en el Estado Zulia; siendo sus progenitores Don Gabriel Briceño Jiménez y Doña Ana María Romero. Realizó sus estudios de medicina en la ciudad de Caracas, obteniendo el Doctorado en Ciencias Médicas en 1934, en la Universidad Central de Venezuela (UCV) con la presentación de la Tesis intitulada: “Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de los aneurismas arteriales” (5,10).

El Dr. Briceño Romero, realizó cursos de su especialidad tanto en América como en Europa.

Se incorporó en 1937 al Servicio y la Cátedra de ORL del Hospital Vargas, comenzando como instructor adjunto en dicho hospital y más adelante ascendería a los escalafones de profesor Asistente, Asociado y Titular de la UCV. Tras la inauguración de la Servicio del Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas el 8 de Octubre de 1956, se mudó en compañía de la mayor parte del plantel docente la Cátedra de ORL, la cual estuvo integrada por los Dres. Franz Conde Jahn (Jefe y Profesor Titular) y los Profesores Asistentes Victorino Márquez Reverón, César Rodríguez, Oscar Serrano, Oswaldo Massiani y Rafael Teodoro Hernández, entre otros. En el año 1957 fue Jefe del Departamento Quirúrgico del Hospital Universitario. En 1962, cedió su jubilación a un fondo de pensiones para estudiantes de bajos recursos (5,9,12).

Ocupó la Presidencia tanto del Colegio Médico como de la Federación Médica Venezolana. Fue Miembro Correspondiente Extranjero de la Academia Nacional de Medicina de Colombia y Argentina (5,12).

Su intensa actividad asistencial, académica, gremial y filantrópica estuvo acompañada por una nutrida producción editorial con más de 35 libros publicados en los campos científico, gremial, novelístico, poético, biográfico, además de innumerables colaboraciones en revistas y demás medios de comunicación regional, nacional e internacional (13).

Su elección como Individuo de Número, para ocupar el Sillón I, tuvo lugar el 6 de diciembre de 1962, incorporándose el 20 de junio de 1963, con la presentación de trabajo: "Socialización de la Medicina", cuyo Juicio Crítico lo hizo el Académico Dr. Miguel Zúñiga Cisneros. Fue Administrador de la Gaceta Médica de Caracas desde 1966 al 1968 y director de 1984 al 1986. Vicepresidente y Presidente en las fechas comprendidas en los años 1980-1982 y 1983-1984, respectivamente. Fue galardonado con casi todas las condecoraciones conocidas nacionalmente, así como también recibió 189 reconocimientos nacionales e internacionales (2,5).

La desaparición física ocurrió a los 93 años de edad, el 11 de febrero del 2002, dejando un prolífico y trascendental legado científico, cultural y social como ideólogo de la Venezolanidad (5).

Dr. Esteban Rafael Garriga Michelena



Dr. Esteban Rafael Garriga Michelena
(1924-2004)

El Dr. Esteban Rafael Garriga Michelena nació en Carúpano, Estado Sucre, hijo de Esteban Miguel Garriga Rufián y de María Michelena Rodríguez. Culminó sus estudios superiores con el título de Médico Cirujano, en 1949, como miembro de la promoción José Izquierdo, en la UCV. En 1955 obtuvo el título de Doctor en Ciencias Médicas de la Universidad Central de Venezuela con su Tesis premiada titulada: "Nuevo método para la reconstrucción inmediata o mediata del defecto operatorio consecutivo, a resección del maxilar inferior o a los comandos maxilares". Fue Médico Jefe (III) del Servicio de Cabeza y Cuello del Hospital Luis Razetti (1961-1991), Jefe de Oncología y Jefe de Departamento Quirúrgico del Hospital Vargas de La Guaira (1969-1983), Jefe del Departamento Quirúrgico del Hospital Oncológico Luis Razetti (1981-1991), Miembro Honorario de la Sociedad Venezolana de Oncología de la cual fue fundador y presidente en dos ocasiones. Fue además miembro de numerosas sociedades anticancerosas, de oncología, de cirugía plástica, de otorrinolaringología (12).

Fue galardonado con numerosos premios científicos y condecoraciones nacionales. Publicó numerosos trabajos científicos, entre los que figuran 27 trabajos con técnicas operatorias novedosas e inéditas del manejo quirúrgico de la patología oncológica de la laringe, 5 de los cuales obtuvieron premiaciones. Fue autor de diversos capítulos en textos oncológicos de patología de cabeza y cuello (12).

Entre sus muchos aportes podemos destacar el desarrollo de una nueva incisión para la disección radical de cuello (1960). La Laringectomía Glótica (1971) que introducía a nivel universal el concepto de reseca la glotis transversalmente y de reconstruir anatómicamente y funcionalmente esta glotis valiéndose de las bandas ventriculares. En los años ochenta promovió, junto a otros médicos, el desarrollo de esquemas de tratamientos para preservación de órgano y función con radioterapia y quimioterapia concurrente, con buenos resultados. Introduce “La Laringotomía Transversal”, Nuevo Procedimiento para la Parálisis Bilateral de las Cuerdas Vocales” (1994). Fue el precursor del manejo interdisciplinario estrecho de las enfermedades tumorales con otras especialidades médicas como Cirugía General, Anatomía Patológica, Radioterapia, Oncología Médica, Otorrinolaringología, Foniatria y Odontología, promoviendo los programas de pasantías permanentes y las reuniones científicas interdisciplinarias en el Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología Luis Razetti (2,12).

Entre 1976 y 1978 fue Jefe de la División de Atención Médica de la Dirección de Oncología del entonces Ministerio de Sanidad, donde se ocupó por mejorar la pesquisa de cáncer y la atención del paciente oncológico a nivel nacional (12).

El Dr. Esteban Garriga fue elegido el 28 de noviembre de 1985 como Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina, para ocupar el Puesto #16. Individuo de Número Sillón XXXII, se incorporó el 30 de noviembre de 1995 con el trabajo titulado “Aportes a la cirugía funcional oncológica de Laringe”, Juicio Crítico del Dr. Victorino Márquez Reverón (2).

El Dr. Esteban Garriga falleció el 11 de enero de 2004 a los 79 años, en Caracas, Venezuela.

OTORRINOLARINGÓLOGOS MIEMBROS CORRESPONDIENTES NACIONALES DE LA ANM

Dr. Roberto Miguel Villasmil Candiales



Dr. Roberto Miguel Villasmil Candiales
(1901 - 1969)

El Dr. Roberto Miguel Villasmil Candiales nació en San Cristóbal, Estado Táchira, el 8 de mayo de 1901, hijo de Anselmo Villasmil y Elisa Candiales. La posición económica de su familia le permitió cursar estudios de Medicina en París, donde obtuvo el título de Doctor en Medicina en la Facultad de Medicina de París y el Diploma de Médico Colonial Francés en 1926 (5,9).

A su regreso a Venezuela obtuvo, en 1927, el título de Doctor en Ciencias Médicas en la

Universidad Central de Venezuela, presentando su tesis doctoral sobre “Trastornos vesiculares en la siringobulbias”. Viajó nuevamente a París donde realizó estudios de especialización en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Lariboisière, profundizando sus estudios en el tema de las afecciones del laberinto. Al retornar a Venezuela se instaló en su ciudad natal y ejerció su especialidad, fundando el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Vargas de San Cristóbal y ocupando su jefatura en 1929. Ejerció la dirección de ese mismo hospital en tres oportunidades: de 1931 a 1936, de 1942 a 1945 y en 1949 (12).

Fue uno de los activos promotores en la creación del Colegio de Médicos del Estado Táchira, que comenzó a funcionar el 7 de febrero de 1941, integrando su primera junta directiva como Presidente. Fue la primera agrupación gremial de esta naturaleza establecida en Venezuela (5).

Su disposición por la docencia lo llevó a ser Profesor de Ciencias, de Francés, y de Higiene y Puericultura. El 1° de febrero de 1953 fue elegido para el Puesto # 16 como Miembro Correspondiente Nacional por el Estado Táchira (5).

El Dr. Roberto Villasmil falleció a los 60 años de edad en San Cristóbal, el 13 de mayo de 1969.

Dr. Alfredo Celis Pérez

El Dr. Alfredo Celis Pérez nació en Valencia el 31 de mayo de 1908, se graduó de Médico en la Universidad Central de Venezuela en 1932 y obtuvo el título de Doctor en Ciencias Médicas con honores, con su tesis “Consideraciones clínicas y terapéuticas del adenoma de la próstata y glándulas periuretrales”. Como médico se trasladó a Valencia. Posteriormente, viajó a Francia e ingresó al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Lariboisière donde fue discípulo del profesor Fernad Lemaitre. De allí se va a Bordeaux donde complementó su formación en la especialidad al lado del profesor George Portmann (5,12).

A su regreso a Venezuela se instala en su ciudad natal. Se dedicó a la tarea de transformación del Hospital Civil de Valencia,



Dr. Alfredo Celis Pérez
(1908 - 1989)

entre 1935 y 1938, para convertirlo en un moderno hospital. Allí fundó, el 26 de diciembre de 1935, el Servicio de Otorrinolaringología (12,14).

En 1940 formó su hogar con Olga Blaubach. Ese mismo año inaugura el Postgrado de ORL. Recién inaugurado el Hospital Central de Valencia, ocupó la jefatura del Servicio de Otorrinolaringología y Broncoesofagología. Para el año 1949 su Servicio de Otorrinolaringología fue trasladado al Hospital Central de Valencia, donde seguiría impartiendo el curso de postgrado. Este fue adquiriendo importancia y relevancia internacional al recibir a importantes profesores invitados de renombre. En la actualidad este servicio lleva su nombre como epónimo (5,14).

Fue Presidente de la Federación Médica Venezolana, período 1946-1947 y además fue Director del Instituto Oncológico de Valencia. Fundó y dirigió revistas como: la de la Federación Médica Venezolana, Gaceta Médica de Hospitales y la Sociedad de Otorrinolaringología. Publicó numerosos trabajos de su especialidad, incluyendo once folletos y dos libros titulados: Tratado de laringología y la Universidad de Carabobo (5,14).

El 9 de julio de 1942 fue incorporado a la Academia Nacional de la Medicina como Miembro Correspondiente Nacional para el Puesto #15. Fue un excelente escritor,

orador y columnista de opinión. Desempeñó numerosas actividades gremiales, políticas y diplomáticas (2,5).

El 29 de junio de 1987 recibió, de la Universidad de Carabobo, el doctorado Honoris Causa en Ciencias Médicas, por haber sido uno de los más importantes promotores de la reapertura de dicha universidad en el año 1958 (14).

Fue un hombre genial por su actividad creadora y de innovación, adelantado a su época, ejemplo abrumador de la constancia y del tesón creador (5).

Murió en 1989 a los 81 años de edad y siete años después, la Universidad de Carabobo le rindió un homenaje póstumo el 25 de mayo de 1996, dando su nombre al anfiteatro en el que se celebran las graduaciones y los actos formales de esa casa de estudios (5,14).

Dr. Gilberto Antonio D'Windt Molero



**Dr. Gilberto Antonio D'Windt Molero
(1913-1993)**

El Dr. Gilberto Antonio D'Windt Molero nació en Maracaibo el 1° de septiembre de 1913, hijo de Antonio J. D'Windt y Aracelis Molero. Cursó sus estudios de Medicina en la Universidad Central de Venezuela entre 1928 y 1934. Obtuvo su título de Doctor en Ciencias Médicas de la

misma institución en 1934, con la Tesis Doctoral titulada "Contribución al estudio del tratamiento de la metroanexitis" (10,11).

Realizó cursos de postgrado en Otorrinolaringología en Estados Unidos, siendo discípulo del Dr. Jackson, destacado profesor de Laringología. Regresó a Venezuela y participó en algunos cursos teórico-prácticos, especialmente en las áreas de Laringología y Audiología, en las ciudades de Caracas y Valencia, instalándose luego en su ciudad natal, donde desarrolló toda su actividad profesional y académica. Ejerció como Jefe de los Servicios de Otorrinolaringología del Hospital Chiquinquirá hasta 1947 (5,8,10,11).

Médico de destacada actuación en su especialidad, perteneció a la Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia, la Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología, de la cual fue Presidente del Capítulo Zuliano. Fue igualmente miembro activo de la Sociedad Panamericana de esa misma especialidad y autor de importantes trabajos y monografías entre los que se destacan: Edema de Glotis, Lesiones tumorales y pseudotumores de la laringe, Sordera ocupacional en la industria y Rinolitiasis (5,11).

Fue miembro Fundador del Colegio Médico del Estado Zulia, Vicepresidente 1946-1947 y Presidente 1961-1962 (10,11).

El 08 de Mayo de 1986 fue elegido como Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina por el Estado Zulia, para el Puesto # 35 (2,5).

El Dr. Gilberto D'Windt falleció en 1993, a la edad de 80 años.

Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor

El Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor nació en Maracaibo el 29 de diciembre de 1915, hijo de Valerio Rincón y Petra Fuenmayor. Realizó sus estudios de Medicina en la Universidad Central de Venezuela y alcanzó su título de Doctor en Ciencias Médicas, en 1942, con la Tesis titulada "Algo más sobre quemaduras y síndrome humoral" (5,10,11).

Realizó cursos de especialización en Otorrinolaringología en el Hospital Central



Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor
(1915 - 2013)

de Valencia y viajó a varios países para adquirir conocimientos y entrenarse en Otorrinolaringología, patología y cirugía de oídos, nariz, garganta y anatomía de cabeza y cuello. De regreso a Venezuela se establece en su ciudad natal donde desarrolló su actividad asistencial y académica (5,9,10,11).

Fue Médico Adjunto del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Quirúrgico, entre 1943-1949 y del Servicio de Sanidad Militar de las Guarniciones del Zulia (1945-1948). Fue promovido a Primer Adjunto del Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Chiquinquirá, cargo que ocupó entre 1951 y 1953 (10,11).

Escaló todos los escalafones docentes como profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Fue Médico Otorrinolaringólogo Jefe de Consulta Externa del Hospital de Niños de Maracaibo, entre 1950 y 1951 y Jefe del Servicio de Otorrinolaringología en ese hospital en 1951 (5,10,11).

Fue miembro de Número de la Sociedad Médico-Quirúrgica del Zulia, que luego pasaría a llamarse Academia de Medicina del Zulia,

habiendo ocupado los cargos de Secretario, Bibliotecario, Tesorero, Vicepresidente y Presidente. Fue miembro fundador de la Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología, ejerciendo los cargos de Vicepresidente y Presidente. Además, fue *Corresponding Fellow de la American Society of Facial Plastic Surgery* y miembro de la Asociación Panamericana de Otorrinolaringología y Broncoesofagología. Publicó 27 trabajos y recibió varias distinciones honoríficas y condecoraciones. Entre sus publicaciones están “Examen Clínico rutinario completo en Otorrinolaringología”, “Otitis media del lactante”, “Obstrucción laríngea del lactante” (5,10,11).

El 7 de junio de 1984 fue elegido para el Puesto #48 como Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina por el Estado Zulia (2,5).

El Dr. Silvestre Rincón Fuenmayor falleció a la edad de 98 años en Maracaibo, el 8 de octubre del 2013.

Dr. Aderito De Sousa Fontes Da Silva

El Dr. Aderito De Sousa nació en Caracas el 14 de noviembre de 1958, hijo de Aderito De Sousa Ferreira y María Florentina Fontes Da Silva. Graduado de Médico Cirujano en la Universidad Central de Venezuela en 1985. Doctor en Ciencias Médicas, Universidad Central de Venezuela 2021, con la Tesis doctoral titulada “Clínica, endoscopia, imagenología e histopatología en el manejo de los Papilomas Rinosinuales”. Realizó el Postgrado en Otorrinolaringología en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas “Dr. Carlos Arvelo” en 1987-1989. Realizó estudios de perfeccionamiento en otorrinolaringología en el área de la cirugía endoscópica nasosinusal en el Johns Hopkins School of Medicine, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, USA, obteniendo el grado de *Physician Scientist Fellowship in Endoscopic Rhinology & Sinus Research* (1991-1992). Fue Fellow visitante en los Departamentos de Otorrinolaringología del Tampa General Hospital de la University of South Florida en Tampa, USA y en Penn University Medical Center, Pennsylvania, USA, entre 1992-93. Fue Instructor de la Cátedra de



Dr. Aderito De Sousa Fontes Da Silva
(1958 - *)

Otorrinolaringología de la Escuela de Medicina “José María Vargas” de la UCV (1994). Fue electo Fellow de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en 2002 (15).

En Venezuela fue uno de los iniciadores de la disciplina Otorrinolaringoendoscópica y pionero de algunas intervenciones endoscópicas de la nariz y senos paranasales como la cirugía endoscópica del septum nasal o septoplastia endoscópica (16).

Ha sido profesor de numerosos cursos y pasantías de cuarto nivel de perfeccionamiento profesional en Cirugía Endoscópica de Nariz, Senos Paranasales y Base de Cráneo de la Unidad Interdisciplinaria de Cirugía Endoscópica de Base de Cráneo del Instituto Médico La Floresta y docente invitado del postgrado de Neurocirugía, del Hospital Militar Universitario “Dr. Carlos Arvelo”, desde el 2012. Fue fundador y presidente de la Fundación Venezolana de Endoscopia Rinosinusal (FUNVER), institución sin fines de lucro que ha otorgado numerosas becas para la formación de otorrinolaringólogos en esta disciplina. Ha sido jefe de la Unidad de Otorrinolaringoendoscopia del Instituto Médico La Floresta de Caracas desde 1993. Ha sido autor de diversos libros, capítulos de libros y

trabajos científicos sobre su especialidad, que han sido citados en la literatura internacional y ha recibido varios reconocimientos nacionales e internacionales.

El 20 de octubre 2022 fue electo Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina, para ocupar el Puesto #46, incorporándose el 08 de marzo 2023 con el trabajo titulado: “Valoración diagnóstica correlativa de los Papilomas Rinosinuales a través de Escala de Índice de Sospecha”.

OTORRINOLARINGÓLOGOS MIEMBROS CORRESPONDIENTES EXTRANJEROS DE LA ANM

Dr. Georges Portmann

Georges Portmann, nació el 1 de julio de 1890 en Saint-Jean-de-Maurienne, Francia. Originario de Sainte-Eulalie en Gironde, estudió medicina en Burdeos en la Escuela Naval de Salud. Fue pionero en Francia en el tratamiento de las infecciones otorrinolaringológicas.



Dr. Georges Portmann
(1890-1985)

En Burdeos en 1920, Georges Portmann es designado jefe de una institución educativa gratuita en Otorrinolaringología, que es la actual clínica Saint-Augustin. Esta escuela adquirirá una reputación internacional, formando a cientos de médicos franceses y extranjeros. Desarrolló una brillante carrera, convirtiéndose sucesivamente en Jefe de Clínica en 1920, Profesor Asociado en 1923 y Profesor Titular de la Cátedra de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina (17). Cátedra creada para Émile-Jules Moure en 1913 y la primera de su tipo en Francia. Realizará muchos trabajos más particularmente sobre vértigo o cáncer de cabeza y cuello.

Su renombrada reputación como médico, lo llevó a incursionar en la carrera política, siendo electo Alcalde de Santa Eulalie y en 1933 fue elegido senador de centroizquierda de Gironde (17).

Su hijo Michel Portmann, nacido en la década de 1920, reconocido mundialmente como uno de los mayores especialistas en otorrinolaringología, es Profesor Honorario de medicina en la Universidad de Burdeos e investigador jubilado, también especialista en otorrinolaringología, Rinolaringología y pionero de la microcirugía de la oreja. Uno de los hijos de Michel, Didier, también es otorrinolaringólogo y dirige el Instituto Georges-Portmann y la *Revue de laryngologie*.

El profesor Georges Portmann ha dedicado más de 50 años al desarrollo de la fonoaudiología y a la mejora de las técnicas de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los trastornos de la comunicación. Así creó, en 1952, el Centro Regional de Fonoaudiología de la Universidad de Burdeos, luego, en 1955, el Laboratorio de Audiología Experimental. Este es el comienzo de un camino científico edificante, que contribuyó en gran medida al desarrollo de la fonoaudiología en Europa y le llevó a publicar más de 15 libros y cerca de 500 artículos en revistas científicas. El Dr. Portmann ha contribuido así a la formación de los más grandes especialistas en audiología y laberintología que ejercen hoy en el mundo. Contribuyó a la formación de diversos otorrinolaringólogos venezolanos y especialmente mantuvo una estrecha amistad los Drs. Emilio Conde Flores, Franz Conde Jahn y Alfredo Celis Pérez (18).

Fue electo en 1956, Miembro Correspondientes Extranjero de la ANM al puesto #17 (2).

El Dr. Georges Portmann falleció el 24 de febrero de 1985.

REFERENCIAS

1. González J. El proceso de fundación de la Academia Nacional de Medicina, en: Centenario de la Academia Nacional de Medicina. Caracas: Editorial Ateproca; 2006:11-59.
2. Colmenares Arreaza, compilador. Historial de los Sillones de la Academia Nacional de Medicina, en: Prontuario, Academia Nacional de Medicina. Caracas: Editorial Ateproca; 2006.p.90-139.
3. Conde-Jahn F. Historia de la Otorrinolaringología en Venezuela antes del año de 1895. Caracas: Tipografía Vargas; 1937:2-9.
4. Conde Jahn F. Datos Históricos acerca de la evolución de la Otorrinolaringología en Venezuela. Rev Cultura Universitaria. Caraca: Ávila Gráfica; 1951;7:5.
5. De Sousa A, Briceño-Iragorry L. Historia de la Otorrinolaringología en Venezuela. Caracas, Venezuela: 1ra edición digital, Ediciones de la Biblioteca EBUC-UCV, 2021. ISBN: 978-980-6708-41-9
6. Conde-Jahn F. Dr. Emilio Conde Flores, fundador de la otorrinolaringología en Venezuela: homenaje en el vigésimo quinto aniversario de su muerte. Caracas: Poligráfica Nacional; 1953.
7. Colmenares LA. Otorrinolaringología: hitos publicados en la Gaceta Médica de Caracas (1907-1996). Gac Méd Caracas. 2005;113(3):388-396.
8. Portmann G. Professor Franz Condé Jahn 1901-1977. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord). 1979;100(5-6):383-384.
9. Briceño-Iragorry L, Puigbó JJ, López JE. Minibiografías de médicos venezolanos. Caracas: Editorial Ateproca; 2003. ISBN: 980-6336-88-7.
10. Tinoco J Delgado A, Rodríguez S. Historia de la Medicina en el Zulia. Maracaibo. Colegio de Médicos del Estado Zulia. 1983:5-19.
11. Ochoa E. El Estado Zulia en la medicina nacional: Personajes, instituciones y sucesos pioneros. Rev Soc Venez Hist Med. 2015;64(2):22-25.
12. Briceño-Iragorry L. Historia de la Medicina. Grandes Médicos de Venezuela. Biografías Médicas. Rev Clín Méd Hosp Clín Caracas. 2011:81-94.
13. Briceño Romero G. Discursos, palabras y conceptos. Caracas: Ed. Artegráfica; 1968.

14. De Guerra O. Acerca del devenir histórico de la creación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Carabobo y su protagonismo en la educación superior de la región. *Rev Venez Cir.* 2019;72(1):27-30.
15. De Sousa A, Kennedy, Levine H, Lim R, Mizra N, Zinreich J, et al. En: *Cirugía Endoscopia de Nariz, Senos Paranasales y base de cráneo*. Editorial Mc Graw Hill - Latinoamérica. 2008. ISBN: 978-970-10-6959-2.
16. Sousa A, Inciarte L, Levine H. Powered endoscopic nasal septal surgery. *Acta Med Port.* 2005;18:249-256.
17. Portmann M. Brief history of otology in the Bordeaux School. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2000;121(3):147-149.
18. Van den Broek P. 90th anniversary Collegium Otorhinolaryngologicum Amicitiae Sacrum, Bordeaux, Opening session, Hommage to the Portmann family. *Acta Otolaryngol.* 2017:28-31.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Organo consultivo: Gaceta Oficial 4 de Mayo 1904,
ratificada 22 de octubre 1941

AVISO DE SILLONES DE INDIVIDUO DE NÚMERO VACANTES Y LAPSO DE POSTULACIONES

La Academia Nacional de Medicina en sus sesiones extraordinarias de fechas 25 de junio 2020, 19 de octubre 2021, 1 junio 2022, 16 de junio 2022, 28 de julio 2022, respectivamente, y de acuerdo con el Artículo 13 del estatuto, declaró vacantes los sillones XXIV, XII, V, VIII, XXXV, XXXIII y XXXIV por fallecimiento de sus ocupantes. Los avisos oficiales correspondientes fueron publicados en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela número 42.619 de fecha martes 2 mayo de 2023:

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón XXIV de Individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Francisco Kerdel Vegas

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón XII de individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Alfredo Diaz Bruzual

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón V de individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Miguel González Guerra

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón VIII de individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Leopoldo José Briceño-Iragorry

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón XXXV de Individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Ítalo Marsiglia

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón XXXIII de Individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Nicolás Bianco Colmenares

Aviso Oficial mediante el cual se declara vacante el Sillón XXXIV de Individuo de Número por el fallecimiento del Acad. Dr. Otto Lima Gómez

En conformidad con el Artículo 14 del Estatuto, se recibirá postulaciones de candidatos para ocupar las vacantes en un lapso no mayor de tres meses a partir del 2 mayo de 2023, fecha de la publicación en Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela número 42.619, es decir, hasta el 2 de agosto de 2023.

Comuníquese y publíquese.

Dr. Isis Nézer de Landaeta
Presidenta



Dr. Marco Sorgi Venturoni
Secretario

Caracas, 5 de junio de 2023

Academia Nacional de Medicina: Av. Universidad, Bolsa a San Francisco, Palacio de las Academias, Caracas, Venezuela.
Apartado Postal: 1121-A. Correo electrónico: acamedve880@gmail.com. +58 212 483.21.94 / + 58 212 482 1868
Portal web: <https://academianacionaldemedicina.org/>

La Gaceta Médica de Caracas hace 100, 50 y 25 años

The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número Sillón XXXI

Hace 100 años: Abril – Junio 1923

El día 15 de abril de 1923 se publica en el año XXX el número 8 de la edición de la Gaceta Médica de Caracas. Se identifica la discusión “Sobre un caso de Hernia Diafragmática”. Se trató del caso de una niña con una hernia congénita de la mitad derecha del diafragma. Manifiestan que para la época se habían diagnosticado en todo el mundo solo 650 casos. La difusión de estudios radiológicos simplificó los diagnósticos y facilitó la pertinencia del tratamiento quirúrgico oportuno. La clínica más común en los niños es la disnea que puede progresar con cianosis, además de timpanismo torácico y ruidos intestinales en el área pleural. Las hernias pueden ser congénitas y adquiridas o también llamadas traumáticas. En la congénita se observa una detención del desarrollo diafragmático y se observa una ectopia verdadera de las vísceras abdominales (1).

La revista editada el 30 de abril de 1923, además de continuar con los resúmenes del Tercer Congreso Venezolano de Medicina del año 1921, presenta una interesante discusión sobre “Anotaciones sobre un chancro específico de la amígdala” bajo la autoría del Dr. Emilio Conde Flores (Figura 1). El caso se dio en un joven

de 17 años con lesión dolorosa ulcerada en la amígdala palatina derecha, que se acompañaba de adenopatías submaxilares y cervicales. Esta patología afecta generalmente a una sola amígdala, con ulceración y formación de placas. Esto genera disfagia progresiva y dolorosa (2).

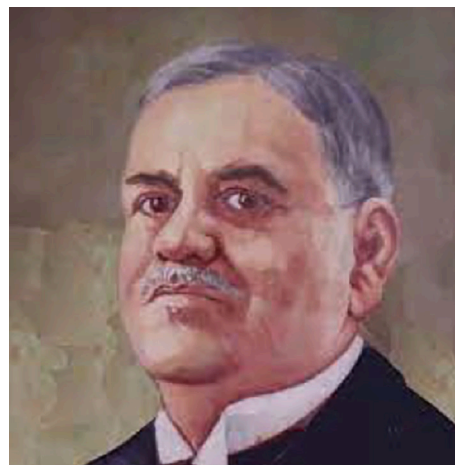


Figura 1. Dr. Emilio Conde Flores (1869-1928).

Para el 15 de mayo del año 1923 se edita el número 9, en el cual hay una reseña del regalo por parte del gobierno francés a la Academia Nacional de Medicina del Busto de Louis Pasteur (Figura 2). El obsequio fue entregado por el Excelentísimo

Ministro francés (Embajador) en Venezuela Señor Chayet. En sus palabras manifestó “la gratitud a Pasteur que le han consagrado las naciones de la América Tropical y en particular Venezuela, se entiende por el maravilloso aporte que brindó en la lucha contra enfermedades de esta región geográfica, a partir del uso de sus métodos” (3).



Figura 2. Louis Pasteur (1822-1895).

En el número 10 de fecha 31 de mayo de 1923 trae consigo una revisión sobre “Investigaciones recientes sobre Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica” realizada por el Dr. Rafael Medina Jiménez (Caracas, Venezuela, 1871-1925). Este artículo se basó en tres trabajos procedentes de Reino Unido. La primera observación es la relación de esta entidad con el paludismo, aunque para la época había dudas, a pesar que solo aparecía en áreas endémicas de malaria. La definen como una forma especial de complicación de la malaria. La destrucción de los parásitos del plasmodio dentro de los hematíes o hemozoítos genera un Shock anafiláctico en el curso de una hemólisis intravascular, a veces inducido por el tratamiento con la quinina, el cual es el mecanismo fisiopatológico que fundamenta la Fiebre biliosa hemoglobinúrica.

Es importante recordar que la investigación fundamental sobre la malaria se realizó en 1880, en la cual el médico militar francés Charles Louis Alphonse Laveran (Figura 3), a su paso por Argelia, identificó unos parásitos en el interior de los glóbulos rojos en los pacientes con malaria. A partir de allí estableció que la malaria era causada por un protozooario. Esta investigación además de otros descubrimientos le valió el que le concedieran el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1907. Los científicos italianos Ettore Marchiafava y Angelo Celli denominaron al protozooario Plasmodium (4).



Figura 3. Dr. Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922).

Revisando la edición del 15 de junio del mismo año, observamos en primer plano una radiografía lateral de cara con proyección de tejidos óseos y blandos que pertenece a una publicación cuya autoría es de un grupo de médicos de la ciudad de Filadelfia, Estados Unidos. Se trata de la presentación de “Un caso de quiste dentígero diagnosticado con Rayos X”, a cargo del Dr. Rafael González Rincones (Figura 4). El caso

corresponde a una paciente de 14 años con un tumor del lado izquierdo de la región inferior de la mandíbula, con antecedentes que sus primeros dientes los mudó a los 7 años. Al notar el tumor se le practica la extracción del primer molar, sin lograr la cicatrización de la herida, con supuración y edema. De allí identifican radiológicamente el quiste en esa localización ocupando el nicho dentario en prolongación vertical. Finalmente describen el valor de los estudios radiológicos en la caracterización de este tipo de lesiones (5).



Figura 4. Dr. Rafael González Rincones (1885 - 1958).

El día 30 de junio de 1923 la revista presenta un acuerdo de Duelo Público por el asesinato del General Juan Crisóstomo Gómez, primer vicepresidente de la República y Gobernador del Distrito Federal. La corporación repudia el hecho y expresa su pésame al Presidente de la República General Juan Vicente Gómez (Figura 5), al igual que designa una comisión en representación de tres Individuos de Número que hagan entregan en persona de acuerdo de Duelo (6).



Figura 5. General Juan Vicente Gómez (1908-1935).

Hace 50 años: Abril – Junio de 1973

Para las fechas se incluyen los números 5 y 6 de del año LXXXI de la publicación. Se puede leer un extraordinario artículo con el título de “Biopsia por aspiración de lesiones tumorales intratorácicas periféricas” escrito por dos exministros de salud, los Doctores Manuel Adrianza (Figura 6) y Blas Bruni Celli.

Ellos nos presentan resumidos 8 casos diagnosticados con biopsias por aspiración con aguja de punción lumbar número 18. Todos se correspondieron con lesiones tumorales únicas o múltiples, pero unidas a la pared por ser de localización periférica. La topografía de la lesión se hizo con radiografías posteroanterior (PA) y laterales, con utilización de papel milimetrado. La aspiración se hizo con presión negativa con inyectora de vidrio de 20 cm³ de capacidad. Se realizaron extendidos citológicos teñidos con hematoxilina-eosina y la coloración histoquímica de Ácido Peryódico de Schiff (PAS). Los frotis positivos fueron los que mostraron células con elementos morfológicos de malignidad, destacando los criterios de hiper cromatismo nuclear, aumento del tamaño nuclear, nucléolos

prominentes, algunas con signos de anaplasia, todas con aspecto de tumor epitelial de carcinoma de células escamosas o de carcinomas indiferenciados (7).



Figura 6. Dr. Manuel Adrianza.

Hace 25 años: Abril – Junio de 1998

La edición de abril a junio del número 2 del año 1998 contiene 8 artículos originales. Identificamos un trabajo que incluye un “Estudio comparativo de los resultados de la inmunoterapia específica en asmáticos de la zona tropical y la zona templada” con la autoría de los Drs. Armando Pérez Lozano y Antonieta Puigbó de Pérez Lozano. Se analizan los factores ambientales atmosféricos tales como alta humedad relativa, alta temperatura y pluviosidad, así como los aeroalergenos propios de la flora y fauna de la zona intertropical capaces de inducir hipersensibilidad y asma en personas susceptibles. También identifican los cambios inmunológicos observados durante la inmunoterapia en el trópico. Presentan los casos de 393 pacientes de sectores de Caracas. A todos se les aplicó inmunoterapia con los alérgenos apropiados y se obtuvo la desaparición de los síntomas y signos en el 82,8 %

de los casos. Los resultados obtenidos a corto y largo plazo se compararon con los obtenidos en la zona templada.

En la misma edición podemos leer el trabajo “Incertidumbre en cáncer pulmonar” con la autoría de nuestro actual Individuo de Número Dr. Felipe Martín Piñate (Figura 7) y su hija, la Dra. Trina Martín Iriarte. Manifiestan que el cáncer pulmonar ocupa los primeros lugares de frecuencia de muerte por cáncer en el mundo. Se indica que el tratamiento está lejos de lograr metas exitosas y su capacidad de diagnóstico precoz es muy limitada. Se analizan los casos de un total de 185 pacientes hospitalizados y estudiados en la Unidad de Tórax del Hospital José Ignacio Baldó, como Centro Nacional de Referencia para enfermedades respiratorias. El estudio puso especial interés en analizar los factores de riesgo y las llamadas áreas críticas del manejo de la patología que incluyen la tardanza en que el paciente acude a la consulta especializada, el estadio encontrado en la evaluación y los resultados insatisfactorios con los diferentes esquemas de tratamiento que les fueron aplicados. Encontraron la mayor frecuencia en las variantes de adenocarcinomas en el 43% de los casos, por encima de los carcinomas de células escamosas con el 42 % de la frecuencia (o “epidermoides”). El 12 % se describieron como de células claras, repartiéndose la frecuencia restante del 1 % en las variantes adenoescamoso, de células grandes y mucoepidermoide (8).

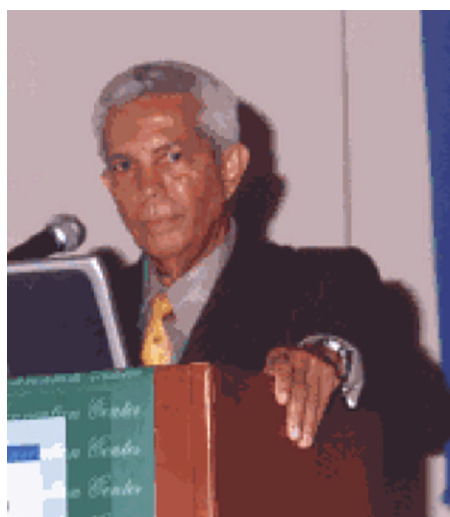


Figura 7. Dr. Felipe Martín Piñate.

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(7):97-112.
2. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(8):113-128.
3. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(9):129-144.
4. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(10):145-160.
5. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(11):161-176.
6. Gaceta Médica de Caracas. 1923;30(12):177-192.
7. Gaceta Médica de Caracas. 1973;81(5-6):178-234.
8. Gaceta Médica de Caracas. 1998;106(2):151-300.

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas

Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número, Sillón XXXI

VIDA DE LA ACADEMIA

FORO: “CALIDAD DE VIDA Y MENOPAUSIA”

JUEVES 16 DE MARZO DE 2023

Conferencia 1: Calidad de vida y sexualidad.

Ponente: Dra. Luz E. Jaimes Monsalve (Figura 1)

Resumen

La menopausia produce profundos cambios en el ciclo sexual de la mujer. Esto no es el fin de la vida sexual. Hay que tener en cuenta lo que sucede durante el ciclo de respuesta sexual. En esta etapa de la mujer la capacidad de respuesta requiere más tiempo y la excitación es menos intensa, se precisa más tiempo para conseguir la lubricación vaginal, los orgasmos son más breves, y las contracciones son menos intensas. La fase final de la estimulación también se acorta. Estos cambios son normales y ocurren en la mayoría

de mujeres. Uno de los factores biológicos que alteran la sexualidad es la sequedad vaginal, la lubricación se reduce notoriamente por la disminución de los estrógenos. El cuerpo del útero y el cuello uterino disminuyen de tamaño y en algunas mujeres provoca contracciones uterinas dolorosas durante el orgasmo. Estas molestias disminuyen el deseo sexual por el dolor que provoca la relación sexual. Estos cambios se pueden neutralizar con el tratamiento hormonal. También refieren pérdida del deseo sexual. La mujer que nota disminución del interés sexual, las causas pueden ser: La calidad de la relación y comunicación con su pareja. La calidad de la vida sexual previa a la menopausia (cuanto más activa era su actividad sexual previa, es verosímil que sea en la actualidad). Grado de fatiga, aburrimiento sexual, la presencia de otros problemas psicológicos, como estrés o depresión, problemas biológicos, como sequedad vaginal, el uso de determinados medicamentos, como antidepresivos, calidad de vida global. La expectativa de vida ha aumentado; antes en 1900 era de 47 años, hoy, es de 72 años. La MENOPAUSIA no tiene por qué ser esperada con temores. Ellas pueden vivirla con una nueva actitud, y rechazan mitos absurdos, es decir, si aprenden a disfrutar el cambio, con la ayuda médica que es indispensable.

ORCID: 0000-0002-3455-5894



Figura 1. Dra. Yazmin Velásquez.

Conferencia 2: Se puede mejorar la calidad de vida de la mujer postmenopáusica.

Ponente: Dr. David Martín Del Campo.

Resumen

El fin de la menstruación, de la capacidad reproductiva y disminución de los niveles hormonales caracterizan a la menopausia. Es un período de cambio Hormonal, Físico y Emocional, considerándose un evento biológico crucial, ya que es un estado en salud que potencialmente puede afectar la fisiología y/o la psiquis. El estudio de la menopausia comienza realmente desde el siglo pasado, cuando la industrialización trajo consigo un mayor desarrollo y por consiguiente las mujeres alcanzaban el climaterio en mayor medida, con una mayor esperanza de vida, entre otro producto de la disminución de la mortalidad materna y mejor calidad de vida. Demográficamente cada día tenemos más mujeres en la tercera edad.

Existen dos modelos de envejecimiento, el tradicional y el del estilo de vida. El tradicional lo considera como un hecho biológico, determinado por la genética, universal y necesario. En cambio, el del estilo de vida lo considera como una interacción bio-psico-social, determinado por

el medio circundante y el estilo de vida, varía según la cultura y el nivel social y se puede intervenir para revertir el deterioro. La calidad de vida definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la percepción que tiene el individuo de su situación en la vida dentro del contexto cultural y del sistema de valores en que vive con respecto a sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. Se valora en función de la capacidad para lograr funcionamientos valiosos. Existen conceptos dinámicos y también multifacéticos de Calidad de Vida. Contamos con múltiples escalas de valoración de la calidad de vida para la menopausia y en distintas enfermedades. Los índices de Calidad de vida son el producto de las interrelaciones entre las condiciones sociales, de salud, económicas y ambientales que afectan el desarrollo humano y social. La terapia hormonal menopáusica puede mejorar la calidad de vida de las pacientes.

FORO: DÍA MUNDIAL DE LA SALUD: APS SISTEMAS DE SALUD RESILIENTES

JUEVES 1 DE JUNIO DE 2023.

Conferencia 1: APS Sistemas de Salud Resilientes.

Ponente: Econ. Cristian Roberto Morales Fuhrimann (Figura 2). Representante OPS en Venezuela.

Resumen

La pandemia de COVID-19 puso a prueba el conjunto de sistemas de salud de la región de las Américas y del mundo entero. Como suele suceder en salud, quienes se encuentran en situación de mayor vulnerabilidad, los más pobres, son quienes pagaron el precio más alto en términos de pérdidas de vidas humanas, morbilidad, afectaciones de salud mental y, también, oportunidades de escolaridad, de desarrollo económico, de salir de la pobreza y, en suma, de desarrollo humano. Sistemas de salud altamente desarrollados se vieron en uno u otro momento desbordados por la presión de la pandemia. Los hospitales colapsaron en Gran Bretaña, Italia, España, EE.UU y muchos otros países. Los sistemas de salud de la región vieron

exacerbadas las crisis crónicas de financiamiento, falta de recursos humanos y materiales y otros déficits en diferentes dimensiones; incluyendo la capacidad de producir tecnologías de salud que respondan a las necesidades de las personas, sus familias y comunidades. Todo esto sucede principalmente en 2020 y 2021. Es decir, apenas dos años de la conmemoración del 40 aniversario de la Conferencia de Alma Alta de 1978. Esto es relevante, porque las recomendaciones de Alma Ata sobre poner el derecho a la salud como eje para la toma de decisiones de los sistemas de salud, la equidad en el acceso a la salud, la necesidad de invertir en un primer nivel de atención fuerte y resolutivo que articule intervenciones de promoción de la salud y de prevención de la enfermedad con una mirada intersectorial, sin dejar por fuera las necesarias acciones curativas del nivel hospitalaria, bajo la forma de redes integradas de salud, terminaron por ser la clave que permitió sobrellevar la crisis de COVID-19. En efecto, las estrategias exitosas para enfrentar la COVID-19 tuvieron al centro: salir a buscar los casos sospechosos de COVID-19 en la comunidad, aislar los contactos, tratar a los enfermos, derivar a quienes presentaban signos de alarma hacia niveles de mayor complejidad a través de redes integradas de salud, mantener en control a quienes sufren comorbilidades como hipertensión y diabetes (los factores de riesgo de COVID-19 grave), etc. Todas estas acciones se encuentran con lo esencial de las recomendaciones de Alma Ata de 1978, la declaración de Astaná de 2018 y las recomendaciones del Informe de Alto Nivel de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre Salud Universal a 40 años de Alma Ata de 2019.

En la era post-COVID-19, los sistemas de salud deben enfrentar la COVID-19 de larga evolución, la deuda quirúrgica que se acumuló durante la pandemia, las tasas de cobertura vacunal que cayeron de forma significativa en todos los países, la avalancha de problemas de salud mental, sólo por mencionar algunos de los problemas de los que debemos preocuparnos. Para esto se tiene que acelerar el paso hacia la Salud Universal, los sistemas de salud deben volverse más resilientes para enfrentar nuevos brotes epidémicos y riesgos de eventos naturales extremos producto del cambio climático y otros.

El derecho a la salud y la Atención Primaria de la Salud deben ser los ejes sobre los cuales apoyarse para estar a la altura de lo que necesitan nuestras poblaciones para enfrentar nuevos (y viejos) problemas de salud y así contribuir desde salud al desarrollo humano sostenible. Las claves para esto tienen que ver con seguir adelante con la agenda de desarrollo sostenible, sacar las lecciones aprendidas de una sobre dependencia de otras regiones en la producción de vacunas, medicamentos, insumos, dispositivos y equipamiento médicos, cerrar las brechas de financiamiento de nuestros sistemas de salud, formar más y mejores recursos humanos para la salud, integrar de manera efectiva la participación comunitaria en un enfoque de democratización profunda de los sistemas de salud.

La OPS, con sus resoluciones previas a la COVID-19 (Salud Universal (2014), Salud en todas las Políticas (2014) Sistemas de Salud Resilientes (2016) y aquellas post-COVID-19, como la Política para Recuperar el Progreso hacia el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible con Equidad (2022) y la Estrategia para el Establecimiento de Sistemas de Salud Resilientes y la Recuperación en la Etapa Posterior a la Pandemia de COVID-19 a fin de mantener y proteger los logros de la salud pública (2021), nos llaman a seguir en la vía de la transformación de los sistemas de salud para materializar el derecho a la salud con una cobertura universal y un acceso universal a servicios de salud de calidad y con sistemas de salud resilientes.



Figura 2. Econ. Cristian Roberto Morales Fuhrmann.

**Conferencia 2: Día Mundial de la Salud: APS
Sistemas de Salud Resilientes.**

**Ponente: Dr. Hernán Málaga Cruz (Figura 3).
Doctor en Salud Pública. Médico Veterinario.**

Resumen

¿Salud para todos, es posible? La resolución de los problemas esenciales de salud, del nivel local no se ha conseguido, pues la reciente pandemia del COVID-19, en sus ondas prevacunales mató mayormente a los pobres y con bajo nivel de educación. Existen dos grandes exclusiones en nuestra América Latina, a) las derivadas de las diferencias estructurales de las poblaciones en paz, educación, seguridad alimentaria, vivienda saludable, empleo digno, caminos de acceso, electricidad, agua potable y alcantarillado, etc. y acceso a servicios básicos de salud, es decir injusticias sociales y b) las derivadas del acceso igualitario a los servicios de salud de igual calidad para todos derivadas de injusticia sanitaria.

La carta de Ottawa nos señala las líneas de acción para la Promoción de la salud, las que son: participación comunitaria, priorización por el sector salud de la promoción y prevención, los cambios de hábitos y estilos de vida saludable, creación de ambientes favorables y políticas públicas saludables, y la oportunidad de vida



Figura 3. Dr. Hernán Málaga Cruz.

digna. Las poblaciones con alto porcentaje pobreza estructural evidencian alta incidencia de mortalidad infantil, diarreas, desnutrición, mortalidad materna, etc. La pobreza coyuntural evidencia diferencias en materia de escolaridad y existe una gran diferencia en promedio de edad entre los estratos extremos.

**FORO: EDIFICIO ENFERMO EN TIEMPOS DE
PANDEMIA COVID-19.**

JUEVES 8 DE JUNIO DE 2023.

Conferencia 1: AVAIMS presente y futuro.

Ponente: Dr. Jorge José Garrido Rendón.

Resumen

En el marco EL HOSPITAL ENFERMO, es una oportunidad de difusión de nosotros.

La Asociación Venezolana de Arquitectura e Ingeniería Médico Sanitaria (AVAIMS), es una asociación sin fines de lucro, si bien no establece servicios directos de contratación de servicios, la misma cuenta con estrechas alianzas con sus agremiados que soportan con su experiencia y capacidad técnica una gran variedad de servicios de consultoría y asesorías. Asimismo, la importancia del gremio ante el CIV fortalece su participación en los temas que nos responsabilizan ante el desarrollo profesional de esta especialidad.

La Asociación estableció 3 áreas de difusión de interés de especialistas entre arquitectos, ingenieros y médicos.

Por otra parte, concentró 4 bloques de difusión de importancia y a la fecha concretó 148 eventos muy significativos.

1. Visitas Técnicas a Clínicas Privadas.
2. Jornadas de Actualización tecnológica.
3. Cursos de especialidades hospitalarias.
4. Conversatorios y ponencias magistrales de Arquitectos, Ingenieros y Médicos especialistas.

Nuevas consideraciones entran en escena

- La interpretación de los Sistemas de Soporte a La Decisión o DDS y consecuencias en certificaciones internacionales para lograr la eficiencia energética y consideraciones del medio ambiente.
- La reformulación de normas de funcionamiento entre la agonía de una fiscalización no coherente.
- La preocupación de empresas privadas de salud que apuntan a la excelencia.
- La exploración presupuestaria hacia la puesta en marcha y operación de la institución.
- AVAIMS tiene que estar presente en las iniciativas privadas y públicas y garantizar la excelencia que nos merecemos.

Conferencia 2: Telemedicina y calidad en servicios de salud.

Ponente: Dr. Miguel José Guevara Hernández.

Resumen

El uso armónico de las Tecnologías de la información y las comunicaciones (TICs), al servicio de la salud de las personas, es un área del conocimiento humano que está en el tape a nivel internacional. Entre estas tecnologías hablamos de la telemedicina, que es el conjunto de actividades que los profesionales y técnicos de las ciencias de la salud, realizan por medio del uso armónico de las tecnologías de información y comunicación, al servicio de la humanidad, en las áreas de promoción de la salud, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, apoyo al diagnóstico, apoyo al tratamiento, seguimiento, control, monitoreo, rehabilitación y hasta cuidados paliativos; de forma ética, legal, segura y accesible, en pro de la salud y el bienestar de los pacientes, comunidad y sociedad. Todo ello trae como consecuencias impactos positivos en materia de uso de recursos, en lo técnico, social, satisfacción de usuarios internos y externos y aumento en la cobertura, independientemente de la zona dónde se encuentren paciente o profesionales y técnicos de la salud. Estos aspectos que conocemos como eficiencia,

eficacia, efectividad y satisfacción o parámetros de calidad, se han visto influenciados por el uso de las TICs, logrando aumentar la capacidad que poseen profesionales, técnicos, consultorios, servicios, unidades, departamentos, clínicas, hospitales, para satisfacer las necesidades implícitas o explícitas, según los parámetros determinados o en cumplimiento de ciertos requisitos.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión Ordinaria del Jueves 20 de Abril de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: Escuelas a prueba de balas: impacto de la violencia armada en las escuelas.

Ponente: Abogado Carlos Trapani (Figura 4). Especialista en Derechos del Niño.

Resumen

La niñez en Venezuela se defiende de las balas. En sus comunidades y escuelas esta es una de las lecciones más importantes en los primeros años de vida. Ocurre sin protocolos de actuación ni programas de salud mental por parte del Estado que les ayuden a enfrentar la violencia que los ve crecer. Es un vacío oficial que algunos planteles educativos, como pueden, intentan llenar para salvar sus vidas.

En el Día Escolar de la No Violencia y la Paz de este 2023, los Centros Comunitarios de Aprendizaje (CECODAP) y la Agencia de Periodistas Amigos de la Niñez y Adolescencia, junto con Historias que laten y Dart Center, publican un trabajo especial realizado por Carmen Victoria Inojosa: Escuelas a prueba de balas. Este especial periodístico fue construido a lo largo de un año, tiempo en el que se visitaron escuelas de dos barriadas caraqueñas: Petare y Cota 905. Allí se pudo conversar con niños

y niñas, entre los 4 y 6 años de edad; así como con docentes, líderes comunitarios y madres o cuidadoras. Las escuelas, sus estudiantes, personal y cuidadores están solos en un conflicto armado que se ha recrudecido en varias zonas de Venezuela. Algunas maestras enseñan a los niños –hasta a los más pequeños que acuden al jardín– a protegerse de las balas. Otras apelan a la intuición.

Las instituciones no tienen un protocolo de actuación oficial ni de comportamiento seguro para estos casos. Durante los meses de investigación se encontró que hay siete las escuelas de Fe y Alegría, la red internacional de educación popular, ubicadas en los estados Apure, Bolívar, Distrito Capital, Miranda y Zulia en las que preparan a sus estudiantes tanto para la vida como para no morir en la primera infancia. Los centros educativos están en comunidades donde la violencia urbana forma parte de la rutina escolar: tiroteos, delincuencia, enfrentamientos entre bandas, intervenciones de cuerpos de seguridad del Estado. Desde 2017, en estas siete escuelas, las maestras y el personal escolar han recibido instrucciones del Comité Internacional de la Cruz Roja (CICR) sobre comportamiento seguro en conflictos armados y situaciones de riesgo. Ante la falta de protocolos de actuación y programas de salud mental del Estado, las docentes están a cargo de enseñar a los estudiantes a buscar un lugar seguro cuando hay tiroteos. Es una clase que ellas asumen como parte del plan de estudio.

En septiembre de 2019, la Defensoría del Pueblo presentó un protocolo para prevenir y reducir la violencia en las escuelas. El trabajo se hizo en conjunto con el Ministerio de Educación y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef). El documento orienta sobre la convivencia escolar, pero no hay un espacio dedicado a la violencia urbana. Y en una revisión de las memorias y cuentas del Ministerio de Educación de los años 2013, 2014 y 2015 (son los documentos disponibles) no se encontraron proyectos relacionados con la violencia y seguridad de las escuelas en caso de tiroteo en la comunidad.

“No recibimos orientación del Ministerio de Educación en ese sentido. Lo que sabemos es porque la CICR formó a algunas escuelas en cuanto a la prevención de la violencia urbana. En

estos colegios se hacen simulacros para saber qué hacer en un momento de un tiroteo, dijo Yameli Martínez, coordinadora Pedagógica Nacional de Ciudadanía de Fe y Alegría. Martínez dijo no conocer “ningún documento orientador” de las autoridades educativas.



Figura 4. Abogado Carlos Trapani.

Sesión Ordinaria del Jueves 4 de Mayo de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia 1: Obesidad. Conceptos Generales. Epidemiología. Fisiopatología.

Ponente: Dra. Dora Isabel Millar Gómez (Figura 5).

Resumen

La obesidad es un problema de salud pública. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de pacientes con obesidad se ha triplicado desde 1975, afectando actualmente

1 000 millones de pacientes y ocasionando 4 millones de muertes por año. Se define como una enfermedad crónica y recurrente que se debe a exceso de tejido de tejido adiposo disfuncional. Suele diagnosticarse con el índice de masa corporal (IMC) que se obtiene dividiendo el peso sobre el cuadrado de la talla del paciente, con lo que se obtiene un valor en kg/m^2 que nos permite clasificarlo; valor mayor o igual a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ diagnostica sobrepeso y mayor o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, diagnostica obesidad. Su origen es multifactorial participando factores genéticos, epigenéticos, biológicos, psicológicos y ambientales. En su fisiopatología juegan un papel importante las alteraciones en las señales de integración del apetito, así como la remodelación anormal del tejido adiposo, generando un estado proinflamatorio crónico que se asocia a numerosas comorbilidades como Diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hígado graso, síndrome metabólico y cáncer. El manejo de la obesidad como enfermedad crónica y el conocimiento de sus bases fisiopatológicas permite crear pautas para su prevención y tratamiento.

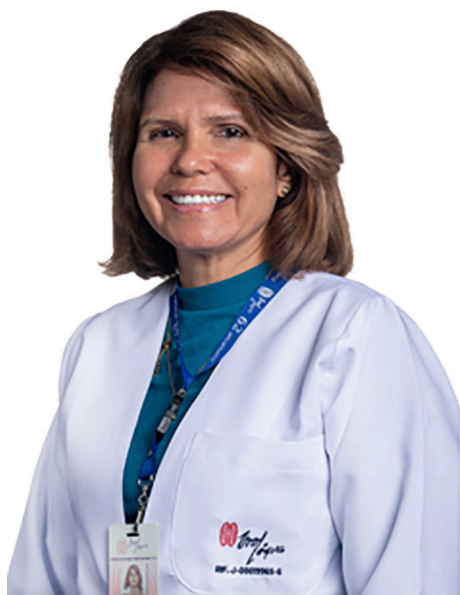


Figura 5. Dra. Dora Isabel Millar Gómez.

Conferencia 2: De la Cirugía Bariátrica a la Cirugía Metabólica: Ampliando la frontera.

Ponente: Dr. Pedro Guillermo Monsalve Trejo.

Resumen

La obesidad constituye una de las principales pandemias que afecta a la humanidad. Aunque ya la cirugía bariátrica se estableció como el tratamiento más costo-efectivo para la pérdida de peso desde hace más de 40 años, en gran parte de ese período sus efectos a largo plazo eran fundamentalmente atribuibles a mecanismos restrictivos y malabsortivos. Desde hace 15 años con el descubrimiento de mecanismos hormonales que involucran la manipulación de las incretinas y la insulina, se han abierto puertas para el uso de estos procedimientos en pacientes tanto obesos como no obesos pero con trastornos metabólicos tales como hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, etc. con resultados muy prometedores. En esta presentación se detallan los más importantes adelantos en esta área que han cambiado el paradigma con el cual se venía indicando la cirugía bariátrica (una cirugía para perder peso) a una cirugía para la corrección metabólica y la manera como se están modificando sus indicaciones.

Sesión Ordinaria del Jueves 11 de Mayo de 2023

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: Agonistas del receptor de GLP1. La ciencia detrás del boom.

Ponente: Dr. José Di Giorgio Franco (Figura 6).

Resumen

Se habló sobre las opciones endoscópicas para el manejo de la obesidad. Se trataron tanto los métodos restrictivos como los malabsortivos,

dispositivos en desuso, en uso y opciones en desarrollo. Tanto su mecanismo de acción como los resultados clínicos que han demostrado hasta el momento, así mismo, mostramos casos propios y resultados de nuestra casuística.

Se identifican varias técnicas: Balón intragástrico, Endocinch, Apollo Overstitch, Manejo de la reganancia de peso, Anastomosis magnética, Remodelación endoscópica de la mucosa duodenal y Endosleeve.

Se explicaron los resultados indicaciones y contraindicaciones, así como las complicaciones de cada uno de los procedimientos. Finalmente se habló de las opciones endoscópicas para la reganancia de peso en paciente que ya se han sometido a una cirugía bariátrica.

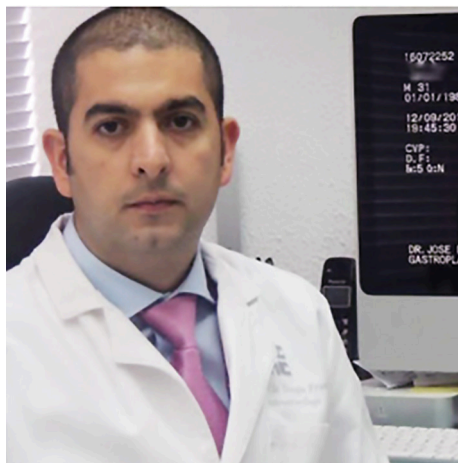


Figura 6. Dr. José Di Giorgio Franco.

**Sesión Ordinaria del Jueves 18 de Mayo
de 2023**

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: Programa de formación académica en trasplante renal.

Ponente: Dr. David Ernesto Rafael Arana García.

Resumen

La formación académica en el área de trasplante de órganos es un paradigma global, el cual se fundamenta en la necesidad de garantizar el talento humano con las competencias esenciales para el desarrollo de dicha actividad. En Venezuela históricamente se desarrollaron diversos programas educativos bajo la figura de cursos y diplomados con reconocimiento universitario. La falta de continuidad de los mismos contribuyó a la disminución significativa de los trasplantes en nuestro país. El Departamento de Trasplante del Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, ha desarrollado diversas estrategias para mantener la Academia en Trasplante; rotaciones programadas de 1 a 6 meses en áreas de impacto como clínica en trasplante, inmunosupresión, infecciones en trasplante, cirugía del urémico, cirugía reconstructiva y de mínima invasión, manejo clínico del trasplante renal pediátrico y sus complicaciones, así como cursos de perfeccionamiento profesional con duración de 1 a 2 años, son parte de esta oferta. El mantenimiento y desarrollo de esta área del conocimiento científico, demanda nuevas estrategias y formas de adaptación. Aquí presento una propuesta en el ámbito académico.

**Sesión Ordinaria del Jueves 25 de Mayo
de 2023**

Preside: Dra. Isis Nezer de Landaeta

Conferencia: Cirugía maxilofacial de interés público.

Ponente: Dr. Henrique Jorge Vélez Gimón (Figura 7), Odontólogo. Cirujano Buco-Maxilo-Facial

Resumen

La “Cirugía Buco-Maxilofacial” (CBMF), es una especialidad Odontológica que se enfoca en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de enfermedades congénitas o adquiridas de la cavidad oral, el esqueleto facial y las estructuras

cervicales relacionadas. Los pacientes en CBMF que se consideran emergencia son aquellos que presentan traumatismos faciales, infecciones dentales graves, fracturas de mandíbula que comprometen la vía aérea. Por otro lado, los pacientes que pueden retardar la cirugía, son aquellos que presentan afecciones que no ponen en riesgo su vida o su salud a largo plazo. Actualmente la mayoría de las clínicas privadas y a nivel Hospitalario, se destacan el Hospital Dr. Domingo Luciani (el Llanito), ya que contamos con atención 24 horas, 365 días del año, con un banco de Osteosíntesis y 17 camas de hospitalización solo para CBMF. Otros hospitales de referencia en la especialidad serían, el Hospital Dr. José Gregorio Hernández (Magallanes de Catia), Hospital Carlos Arvelo (Hospital Militar), Hospital Pérez de León II, Hospital Miguel Pérez Carreño. Para formarse como especialista en cirugía maxilofacial, se requiere completar una carrera de Odontología y luego realizar una especialización en CBMF con una duración de 4 años a dedicación exclusiva. Durante la especialización, se adquieren conocimientos en anatomía, fisiología, farmacología, patología, entre otros, con rotaciones médico-quirúrgicas intra y extra hospitalarias. En cuanto al intrusismo, es un problema que se presenta cuando personas sin la formación adecuada, realizan procedimientos quirúrgicos en la cara,

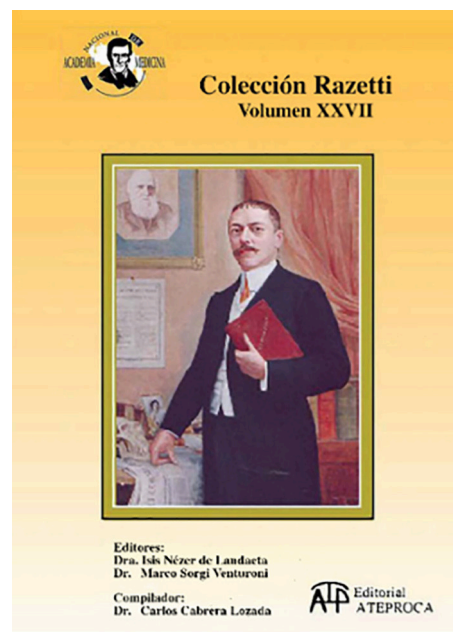
la boca y el cuello, lo que puede poner en riesgo la salud y la vida de los pacientes; por lo tanto, es importante que los pacientes se aseguren de que el profesional que los atiende tenga la formación y la experiencia necesaria para realizar dichos procedimientos.

NOTAS BIBLIOGRAFICAS

La Academia Nacional de Medicina anuncia la publicación del Volumen XXVII de la COLECCIÓN RAZETTI bajo la responsabilidad de compilación del Dr. Carlos Cabrera Lozada y siempre con el respaldo de Editorial ATEPROCA C.A.



Figura 7. Dr. Henrique Jorge Vélez Gimón.



Colección Razetti. Volumen XXVII
 Depósito Legal DC2023000356
 ISBN 978-980-6905-07-8 (Colección)
 ISBN 978-980-415-032-6 (Volumen XXVII)
 Editorial ATEPROCA C.A., Caracas.

A continuación se presenta información sobre su contenido

Prólogo. Dra. Isis Nézer de Landaeta V.

Capítulo 1. Discurso de cierre de gestión como Presidente de la Academia Nacional de Medicina. Dr. Enrique Santiago López-Loyo.

Capítulo 2. Discurso de toma de posesión como Presidenta de la Academia Nacional de Medicina. Dra. Isis Nézer de Landaeta.

Capítulo 3. Conferencia multifacética Dr. Beato José Gregorio Hernández: un ser cabal contrariado. José Gregorio Hernández y la adversidad. Cardenal Baltazar Enrique Porras Cardozo.

Capítulo 4. Conferencia Multifacética Dr. Beato José Gregorio Hernández: un ser cabal contrariado. José Gregorio Hernández: El Académico. Dr. Enrique López-Loyo.

Capítulo 5. Conferencia multifacética Dr. Beato José Gregorio Hernández: un ser cabal

contrariado. Las tres almas de José Gregorio Hernández. Dr. Carlos Ortiz Bruzual.

Capítulo 6. Conferencia multifacética Dr. Beato José Gregorio Hernández: un ser cabal contrariado. Epílogo. Prof. Ángel G. Hernández.

Capítulo 7. La tecnología emergente: una visión en la construcción. de una teoría teleo-epistémica multidimensional para la formación del nuevo cirujano general. Dra. Alba Cardozo de De Abreu.

Capítulo 8. Bioética latinoamericana en salud pública. Drs. Jeiv Gómez, Carlos Cabrera Lozada, Carlos Cabrera Figallo, Yeyderli Robayo, Pedro Faneite.

Capítulo 9. La cirugía decimonónica. Historia e influencia francesa en la cirugía venezolana Dr. César Blanco Rengel.

Capítulo 10. La obra otorrinolaringológica del artista Carlos Cruz Diez. Drs. Aderito De Sousa F, Leopoldo Briceño-Iragorry, María José Zamora.