

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 132 - N° 3

Julio - Septiembre 2024

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 132

Nº 3

Julio-Septiembre 2024

Í N D I C E

EDITORIAL

Epidemiología del suicidio en el Siglo XXI
Enrique Santiago López-Loyo 591

CARTA AL EDITOR

Carta al Editor: Hipertensión arterial en pacientes ambulatorios en una comunidad rural del Estado Nueva Esparta
Jannipsa Espinoza-Guevara, Marilyn A. Almora-Orellana 597

ARTÍCULOS ORIGINALES

Burnout académico y hábitos alimentarios en estudiantes universitarios: Un estudio transversal
Edwin Gustavo Estrada-Araoz 599

Eficacia comparativa de las terapias con betalactámicos protegidos para el tratamiento del shock séptico
Aneta Królak-Ulińska, Oleksandr Dobrovanov 609

Factores de Hospitalización por Varicela en Montería-Colombia 2016-2023
Jaime Lorduy Gómez, Jhon Jairo Pereira Guzmán, Sebastián de Jesús Acosta Tovar, Diego Alejandro Hernández Acosta, Margarita Valeria Parra Vergara, Melissa Herrera Zarate, Sebastián Peláez Echeverría, Norka Elena Márquez-Blanco, Luzana Galván-Bertel 621

Evaluación del consumo de alcohol en estudiantes universitarios: Un estudio descriptivo
Edwin Gustavo Estrada-Araoz, Marilú Farfán-Latorre, Willian Gerardo Lavilla-Condori, Jhemy Quispe-Aquise 629

Factores asociados al éxito del destete de la ventilación mecánica en cuidados intensivos pediátrico: estudio transversal
Mayerli de la Rosa Caldas, Cristhian Fernando Felizzola Quintero, Jesús David Ruiz Pérez, Adriana Arango Luque, Víctor Hugo Estupiñán Pérez 638

Relación entre los niveles séricos de los productos finales de glicación avanzada y la omentina en sujetos con diabetes mellitus tipo 2
Vifriana, Liong Boy Kurniawan, Nurahmi, Andi Alfian Zainuddin, Husaini Umar, Andi Ariyandy 647

Análisis del modelo de creencias en salud sobre la atención materna y prenatal como un esfuerzo para prevenir la mortalidad
Yuliana Dafroyati, Ririn Widyastuty, Ragu Harming Kristina 656

Efecto de complementos de micronutrientes múltiples y educación nutricional basado en el programa "Aksi Bergizi" en los niveles de hemoglobina de niñas adolescentes
Fina Astary, Rahayu Indriasari, Veni Hadju, Anna Khuzaimah, Healthy Hidayanty, Burhanuddin Bahar 665

Memoria operativa y su relación con la capacidad de comprensión lectora en estudiantes de básica primaria Miladys Paola Redondo Marín, Martha Esther Guerra Muñoz, Luz Karine Jiménez Ruiz, María Margarita Tirado Vides, Miguel Ángel Ojeda, Isabel Pinto	674
Efecto hipoglicemiante de las galletas de cáscara de <i>Musa sapientum l.</i> en Maros, Indonesia Alifka Rahmayanti Jamaluddin, Ida Leida Maria, Ridwan Amiruddin, A. Arsunan Arsin, Nurhaedar Jafar, Aminuddin Syam	682
Características clínicas de la anafilaxia de frutas exóticas y los alérgenos causantes Maria Zofia Lisiecka	692
Actitudes, experiencias y perspectivas en investigación electiva en estudiantes de pregrado de Medicina de la Universidad de Oriente, núcleo Anzoátegui Yeisson Rivero-Moreno, Enrique Ávila-Liendo, Ronald Hernández-Connes, Luis Morales-Ojeda, Andrea García-Nuñez	706
La resistina como marcador predictivo de lesión miocárdica en el infarto agudo de miocardio Cherylia Primadita, Amaliyah T Lopa, Raehana Samad, Muzakkir, Arifin Seweng, Andriany Qanitha, Uleng Bahrún	719
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	
Cambios en la fisiología pulmonar y la ventilación mecánica en pacientes obesos con COVID-19. Revisión Bibliográfica Wilmer Arley Criollo López, Jhoselin Daniela Castillo Martínez	728
Protocolos clínicos orientados al bienestar psicológico en pacientes adultos amputados Yuly-Yohana Bonilla-Flores, Sandra Duran-Rondón, Jesús Forgiony-Santos, Manuel Riaño-Garzón	742
¿Pueden las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α actuar como biomarcadores del trastorno del espectro autista? Una revisión de la literatura Nasruddin Syam, Anwar Mallongi, Anwar Daud, Muhammad Syafar, Alfina Baharuddin, Khidri Alwi, Wardiah Hamzah	754
Migraña menstrual: uso de hormonas esteroideas José Núñez-Troconis	761
Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón: una revisión sistemática de informes de casos Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Siti Ayu Saputri, Andriany Qanitha	772
Mortalidad perinatal: Revisión Jeiv Vicente Gómez Marín, Iván de Jesús Gómez, Douglas Romero, Carlos Escalona, Carlos Ramón Cabrera Lozada, Pedro Faneite Antique	785
Efectividad de la terapia cognitivo-conductual en mujeres con cáncer de mama con depresión y/o ansiedad: una revisión sistemática Lorena Cudris-Torres, Liliana Silvera Torres, Mauricio José Núñez-Delgado, Lilian Danielle Bolaño Acosta, Maira A. López-Castellar, Álvaro Barrios-Núñez, Jorge Armando Niño-Vega, Valmore Bermúdez	802
CASOS CLÍNICOS	
Escorpionismo severo: Riesgo pediátrico en Venezuela. Reporte de un caso Vittoria Fernanda Fuentes Fiore, Daniela Alejandra Medina Ozal, Nicola Emanuel Cibella Cova, Marcela Genoveva Arismendi Riobueno, Tatiana Drummond Suinaga	820
HISTORIA Y BIOGRAFÍAS	
Cólera azota a Carabobo en el siglo XIX Carlos Guillermo Román Cruz Hernández	825
El Premio Vargas de la Academia Nacional de Medicina Aderito De Sousa Fontes, Lilia Cruz de Montbrun	835
VARIOS	
La Gaceta Médica de Caracas hace... 100... 50... 25 años. Enrique Santiago López-Loyo	846
Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas Enrique Santiago López-Loyo	851

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 132

No. 3

July-September 2024

I N D E X

EDITORIAL

Epidemiology of suicide in the 21st Century
Enrique Santiago Lopez-Loyo 591

LETTER TO THE EDITOR

Letter to the editor: Arterial hypertension in outpatients in a rural community in the State of New Esparta
Jannipsa Espinoza-Guevara, Marilyn A. Almora-Orellana 597

ORIGINAL ARTICLES

Academic burnout and eating habits in university students: A correlational study
Edwin Gustavo Estrada-Araoz 599

Comparative efficacy of protected beta-lactam therapies for septic shock treatment
Aneta Krolak-Ulinska, Oleksandr Dobrovanov 609

Varicella hospitalization factors in Monteria-Colombia 2016-2023
Jaime Lorduy Gomez, Jhon Jairo Pereira Guzman, Sebastian de Jesus Acosta Tovar, Diego Alejandro Hernandez Acosta, Margarita Valeria Parra Vergara, Melissa Herrera Zarate, Sebastian Pelaez Echeverria, Norka Elena Marquez-Blanco, Luzana Galvan-Bertel 621

Assessment of alcohol consumption in university students: A descriptive study
Edwin Gustavo Estrada-Araoz, Marilu Farfan-Latorre, Willian Gerardo Lavilla-Condori, Jhemy Quispe-Aquise 629

Factor associated with successful weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care: A cross-sectional study
Mayerli de la Rosa Caldas, Cristhian Fernando Felizzola Quintero, Jesus David Ruiz Perez, Adriana Arango Luque, Victor Hugo Estupinan Perez 638

Relation between serum levels of advanced glycation end products and omentin in type 2 diabetes mellitus subjects
Vifriana, Liong Boy Kurniawan, Nurahmi, Andi Alfian Zainuddin, Husaini Umar, Andi Ariyandy 647

Health belief model analysis on the maternal through antenatal care as an effort to prevent mortality
Yuliana Dafroyati, Ririn Widyastuty, Ragu Harming Kristina 656

Effect of multiple micronutrient supplements and nutritional education based on the "Aksi Bergizi" program on hemoglobin levels of adolescent girls
Fina Astary, Rahayu Indriasari, Veni Hadju, Anna Khuzaimah, Healthy Hidayanty, Burhanuddin Bahar 665

Working memory and its relationship with reading comprehension ability in primary school students
Miladys Paola Redondo Marín, Martha Esther Guerra Muñoz, Luz Karine Jiménez Ruiz, María Margarita Tirado Vides, Miguel Ángel Ojeda, Isabel Pinto 674

Hypoglycemic effect of *Musa sapientum* l. peel biscuits in Maros, Indonesia
Alifka Rahmayanti Jamaluddin, Ida Leida Maria, Ridwan Amiruddin, A. Arsunan Arsin, Nurhaedar Jafar, Aminuddin Syam 682

Clinical characteristics of exotic fruit anaphylaxis and the causative allergens Maria Zofia Lisiecka	692
Attitudes, experiences, and perspectives in elective research among undergraduate medical students at Universidad de Oriente, Anzoátegui campus Yeisson Rivero-Moreno, Enrique Avila-Liendo, Ronald Hernandez-Connes, Luis Morales-Ojeda, Andrea Garcia-Nunez	706
Resistin as a predictive marker for myocardial injury in patients with acute myocardial infarction Cherylia Primadita, Amaliyah T Lopa, Raehana Samad, Muzakkir, Arifin Seweng, Andriany Qanitha, Uleng Bahrun	719
REVIEW ARTICLES	
Changes in Pulmonary Physiology and Mechanical Ventilation in Obese Patients with COVID-19. Bibliographic Review Wilmer Arley Criollo Lopez, Jhoselin Daniela Castillo Martinez	728
Clinical protocols aimed at psychological well-being in adult amputee patients Yuly-Yohana Bonilla-Flores, Sandra Duran-Rondon, Jesus Forgiony-Santos, Manuel Riano-Garzon	742
Can the Proinflammatory Cytokines IL-6 and TNF- α Act as Biomarkers of Autism Spectrum Disorder? A Literature Review Nasruddin Syam, Anwar Mallongi, Anwar Daud, Muhammad Syafar, Alfina Baharuddin, Khidri Alwi, Wardiah Hamzah	754
Menstrual Migraine: Use of Steroid Hormones Jose Nunez-Troconis	761
Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Lung Cancer Patients: A Systematic Review of Case Reports Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Siti Ayu Saputri, Andriany Qanitha	772
Perinatal mortality: A Review Jeiv Vicente Gomez Marín, Ivan de Jesus Gomez, Douglas Romero, Carlos Escalona, Carlos Ramon Cabrera Lozada, Pedro Faneite Antique	785
Effectiveness of cognitive behavioral therapy in women with breast cancer with depression and/or anxiety: A systematic review Lorena Cudris-Torres, Liliana Silvera Torres, Mauricio Jose Nunez-Delgado, Lilian Danielle Bolano Acosta, Maira A. Lopez-Castellar, Alvaro Barrios-Nunez, Jorge Armando Nino-Vega, Valmore Bermudez	802
CLINICAL CASES	
Severe scorpionism: Pediatric risk in Venezuela. Case report Vittoria Fernanda Fuentes Fiore, Daniela Alejandra Medina Ozal, Nicola Emanuel Cibella Cova, Marcela Genoveva Arismendi Riobueno, Tatiana Drummond Suinaga	820
HISTORY AND BIOGRAPHIES	
Cholera strikes Carabobo in the 19 th century Carlos Guillermo Roman Cruz Hernandez	825
The Vargas Award of the National Academy of Medicine Aderito De Sousa Fontes, Lilia Cruz de Montbrun	835
VARIOUS	
The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago. Enrique Santiago Lopez-Loyo	846
Life of the Academy, Summary of the papers presented and the Bibliographic Notes Enrique Santiago Lopez-Loyo	851

Academia Nacional de Medicina

Junta Directiva

2024-2026

Presidente: Dr. Huníades Urbina-Medina

Vicepresidente: Dr. Felipe Martín Piñate

Secretario: Dr. Andrés Soyano López

Tesorero: Dr. José Manuel De Abreu Do Monte

Bibliotecario: Dra. Enriqueta Sileo

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:	Dr. Andrés Soyano López
Sillón V:	Dr. José Manuel De Abreu Do Monte	Sillón XXV:	Dr. Felipe Martín Piñate
Sillón VI:	Dr. Saúl Krivoy	Sillón XXVI:	Dr. Claudio Aoün Soulie
Sillón VII:	Vacante	Sillón XXVII:	Dr. Mauricio Goihman Yahr
Sillón VIII:	Dr. Eduardo Morales Briceño	Sillón XXVIII:	Dr. Luis Ceballos García
Sillón IX:	Vacante	Sillón XXIX:	Dr. José Luis Cevallos González
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:	Dra. Enriqueta Sileo	Sillón XXXII:	Dra. Ofelia Uzcátegui U.
Sillón XIII:	Dr. José Francisco	Sillón XXXIII:	Dra. Myriam del Valle Marcano
Sillón XIV:	Dr. Oscar Beaujón Rubín	Sillón XXXIV:	Dr. Sergio Osorio Morales
Sillón XV:	Dr. Víctor Ruesta	Sillón XXXV:	Dr. Israel Montes de Oca
Sillón XVI:	Dr. Harry Acquatella M	Sillón XXXVI:	Dr. José Rodríguez Casas*
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

*Electos.

Al hacer clic en el Sillón se accede al historial de Dres., que ocuparon previamente el Sillón pulsado.

Al hacer clic sobre el nombre, la información del ocupante actual

Miembros Correspondientes Nacionales

1. Dra. Eddy Verónica Mora (Carabobo)
2. Dr. José Alberto Briceño Polacre (Trujillo)
3. Dr. Jorge García Tamayo (Zulia)
4. Vacante
5. Vacante
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. Vacante
14. Dr. Rafael María Rosales Acero (Táchira)
15. Vacante
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 de Molero (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. Vacante
30. Dra. Marianella Herrera Cuenca (Caracas)
31. Dr. Nelson Urdaneta (Caracas)
32. Dr. Gastón Silva Cacavale (Caracas)
33. Vacante
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. Vacante
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. Vacante
44. Dr. José Andrés Octavio Seijas (Caracas)
45. Dr. Antonio De Santolo (Caracas)
46. Dr. Aderito De Sousa (Caracas)
47. Vacante
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)

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Dr. Arteaga Romero Rafael | Dr. Pérez Dávila Vicente |
| Dra. Badell Madrid Elvia | Dr. Reyes Morales Omar |
| Dr. Carvallo Pedro | Dr. Rísquez Alejandro |
| Dr. Díaz Bolaños Jaime | Dr. Rojas Loyola Germán |
| Dra. Durán Maritza | Dr. Rodríguez Jesús |
| Dr. Fernández S. Mariano | Dr. Romero Guarecuco Jesús |
| Dr. Guarapo Rodríguez Cutberto | Dr. Romero Reverón Rafael |
| Dr. Gunczler Peter | Dr. Sanabria Borjas Tomás José |
| Dr. Lobo David | Dr. Sánchez Daniel |
| Dr. Miranda Sigfrido | Dr. Stegemann Herbert |
| Dra. Mondolfi Gudat María Eugenia | Dra. Torres Joselit |

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

Editor en jefe (Editor in Chief)

Dr. [Enrique Santiago López Loyó](#) (Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Editor Gerente (Senior Editor)

Dra. [Anita Stern de Israel](#) (Universidad Central de Venezuela, Venezuela)

Editores Honorarios (Honorary Editors in Chief)

Dr. Rafael Muci Mendoza (Neurooftalmólogo clínico. Individuo de Número IV, Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dra. Doris Perdomo de Ponce (Individuo de Número XXXIX, Academia Nacional de Medicina, México)

Editores Asociados (Associate Editors)

Dr. [Harry Acquatella](#) (Centro Médico de Caracas, Individuo de Número XVI, Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dra. [Lissé Chiquinquirá Angarita Dávila](#) (Universidad Andrés Bello: Talcahuano, Concepción, Biobio, CL Chile)

Dr. Claudio Aoín (Individuo de Número XXVI, Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dr. [Gustavo Aroca](#) (Universidad Simón Bolívar, Colombia)

Dr. [Franco Calderaro di Ruggiero](#) (Servicio Oncológico Hospitalario IVSS- Academia Nacional de Medicina, Clínica Razetti, Venezuela)

Dra. [Lilia Cruz](#) (Escuela de Medicina “José María Vargas”, Universidad Central de Venezuela. Individuo de Número XIX, Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dr. [Jorge Escobedo](#) (Academia Mexicana de Cirugía, México)

Dr. [Mariano Fernández](#) (Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Invitado de Cortesía de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela., Venezuela)

Dr. [José Francisco](#) (Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dr. [José María Guevara](#) (Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Dr. [Saúl Kízer Yorniski](#) (Individuo de Numero XI, Academia Nacional de Medicina, Venezuela. Presidente de la Comisión de Obstetricia y Ginecología)

Dr. Saúl Krivoy (Individuo de Número VI, 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. [Hunfades 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 Bellorín Font](#) (Universidad de Cleveland, EE. UU)
Dr. [Raúl Carlini](#) (Hospital Universitario, Caracas, Venezuela)
Dr. [Manuel Guzmán Blanco](#) (Centro Médico de Caracas, Venezuela)
Dr. [Zafar Israili](#) (Universidad de Emory, EE. UU)
Dra. [Isis Nézer de Landaeta](#) (Presidenta, Academia Nacional de Medicina, Venezuela)
Dra. [Alicia Ponte Sucre](#) (Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela, Venezuela)
Dr. [Heberto Suárez Roca](#) (Duke University Medical Center, University of North Carolina, Universidad del Zulia)
Dr. Herbert Stegeman (Academia Nacional de Medicina, Venezuela)

Editores de Sección (Section Editors)

- Dr. [Oscar Aldrey](#) (Instituto Médico, La Floresta, Venezuela)
Dr. [Valmore Bermúdez](#) (Universidad Simón Bolívar, 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, Universidad Central de Venezuela, Venezuela)

Editores Asistentes (Assistant Editors)

- Dr. [Henry Collet Camarillo](#) (Clínica Ávila, Venezuela)
Dr. [Freddy Contreras](#) (Universidad Central de Venezuela, Venezuela)
Dr. Giuseppe Crippa (Unidad de Hipertensión Arterial, Piacenza, Italia)
Dra. [Maricarmen Chacín](#) (Universidad Simón Bolívar, Colombia)
Dra. [María Sofía Martínez Cruz](#) (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dra. [Dolores Moreno](#) (Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Venezuela)
Dr. [Alexis García](#) (Instituto de Inmunología, Universidad Central de Venezuela, Venezuela)
Dra. [Jenny Garmendia](#) (Instituto de Biología Molecular, Universidad Central de Venezuela, Venezuela)
Dr. [Edward Rojas](#) (Universidad de Virginia, EE. UU)
Dr. [Juan Salazar](#) (La Universidad del Zulia, Venezuela)

Comisiones Científicas para el bienio 2024-2026

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
Beaujon Rubín Oscar	obr9773582mbb@gmail.com
López-Loyo Enrique Santiago	lopezloyoe@gmail.com
Muci-Mendoza Rafael	rafaelmuci@gmail.com
Perdomo de Ponce Doris	perdomodeponce21@gmail.com
Poleo José Ramón	jpoleo@gmail.com
Saade Aure Miguel	miguelsaade@yahoo.com

Presidente: Beaujon Rubín Oscar

Secretario: Perdomo de Ponce Doris

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
Cevallos José Luis	cevalloj1@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	jaimediazbolaos@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: Calderaro Di Ruggiero Franco

Secretario: Cardozo Alba

Comisiones Científicas para el bienio 2024-2026

3. COMISIÓN DE PEDIATRÍA Y PUERICULTURA

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

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

Presidente: Rojas Loyola Germán

Secretario: Badel Madrid Elvia

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.

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

Presidente: Yabur Juan Antonio

Secretario: Canache Campos Luzardo A

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

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

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

Comisiones Científicas para el bienio 2024-2026

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
horaciovann@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. COMISIÓN DE 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

8. COMISIÓN DE PREMIOS Y BECAS

Cardozo Alba
Cruz Lilia
Esparza Luis
Goiman Yahr Mauricio
Krivoy Saúl
Morales Briceño Eduardo
Sorgi Mario

aeco6000@hotmail.com
lcr3118@gmail.com
jose.esparza5@live.com
mgoihmanyahr@yahoo.com
alfabeta38@gmail.com
eduardomoralesb@gmail.com
marcosorgiv@gmail.com

Presidente: Krivoy Saúl

Secretario: Eduadro Morales Briceño

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

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

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

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

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

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

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

La GMC considerará contribuciones para las siguientes secciones:

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

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

EDITORIALES

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

ARTÍCULOS ORIGINALES

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

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

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

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

Al final se anotarán 3 a 6 palabras clave.

Resumen en inglés

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

Introducción

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

Método

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

Resultados

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

Discusión

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

Conclusión

Describir lo más relevante que responda al objetivo del estudio.

Agradecimientos

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

Referencias

Se presentarán de acuerdo con las Recomendaciones ICMJE.

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

- a. Artículos en revistas o publicaciones periódicas: apellido(s) del autor(es), inicial del nombre(s). Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista: año; volumen: páginas, inicial y final. Ejemplo: Puffer R. Los diez primeros años del Centro Latinoamericano de la Clasificación de Enfermedades. Bol. Of San Pam. 1964;57:218-229.
- b. Libros: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre(s). Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año. Ejemplo: Plaza Izquierdo F. Doctores venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Caracas: Fundación Editorial Universitaria, 1996. (No lleva "Edición" por tratarse de la primera).
- c. Capítulo de un libro: apellido(s) del autor(es), inicial(es) del nombre. Título del capítulo. En: apellido(s) e

inicial(es) del editor(es) del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación (ciudad): casa editora; año.p. página inicial y final. Ejemplo: Aoün-Soulie C. Estado actual de la salud en Venezuela. En: Aoün-Soulie C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti Volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.87-124- (No lleva "Edición por tratarse de la primera).

Fotografías

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

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

CONGRESO DE CIENCIAS MÉDICAS

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

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

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

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CASOS CLÍNICOS

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

HISTORIA Y FILOSOFÍA DE LA MEDICINA

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

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

Epidemiología del suicidio en el Siglo XXI

Enrique Santiago López-Loyo

El 10 de septiembre de cada año se conmemora el Día Mundial para la Prevención del Suicidio y dado el preocupante ascenso de su frecuencia a nivel global, dedicamos nuestro Editorial a evaluar los aspectos epidemiológicos que describen este grave problema de salud pública.

El suicidio se define como el acto de acabar con la vida propia por una decisión voluntaria. Es la muerte resultante del comportamiento autoinfligido perjudicial en el que la persona tenía la intención de morir como resultado de dicha conducta. Este ha existido a lo largo de la historia del hombre y su interpretación en el tiempo e impacto en la sociedad ha cambiado con el paso de los años. En la actualidad se considera el suicidio un problema de salud pública importante, pero a menudo descuidado, rodeado de estigmas, mitos y tabúes, que requiere la aplicación de estrategias para reducir su incidencia, considerándole la consecuencia o desembocadura de una sociedad enferma colectivamente. Cada año mueren por suicidio un número significativo de personas con antecedentes de entre 10 y 40 tentativas por cada hecho consumado (1).

ORCID: 0000-0002-345-5894

Editor en Jefe de la Gaceta Médica de Caracas. Individuo de Número Sillón XXXI de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Caracas 1012, Venezuela. E-mail: lopezloyoe@gmail.com

El suicidio ya representaba un problema en el que reflexionaban los griegos y se narraba por autores como Homero. Es en este momento de la historia donde la muerte voluntaria comienza a ser estigmatizada, denostada y penada. El suicidio era un delito contra el Estado que conllevaba castigos puesto que privaba a *la polis* (la comunidad) de uno de sus miembros y de su contribución al progreso de esta. Además, era considerada por gran parte de la sociedad griega como un acto impío hacia los dioses, puesto que sólo ellos debían disponer de la vida de los hombres. Los castigos para los suicidas eran los entierros aislados, la deshonra familiar del suicida y la mutilación del cadáver. Bajo los preceptos de Aristóteles y Platón en Grecia se consideró un grave problema social, porque figuras importantes optaron por el suicidio e identificaron que no era una conducta de personas catalogadas como “enfermas mentales”, sino que establecieron que un número destacado de intelectuales asumieron acabar con su vida de forma consciente, muchos de los cuales dejaban por escrito el carácter “razonado” de su decisión fatal. La civilización romana heredó gran parte de la cultura helena, y del mismo modo existía una prohibición expresa al suicidio, salvo si se obtenía el permiso del censor que «legitimaba» el acto. El Imperio romano mantuvo las conceptualizaciones anti suicidas de Aristóteles y Platón, sin embargo, hicieron consideraciones y algunas variaciones relacionadas a su definición y penalización. Si bien era considerado un delito para esclavos,

soldados y/o malversadores, no lo era así para la *nobilitas*, siempre y cuando estuviese motivado por causas como el honor, patriotismo, enfermedad humillante, o preservar la dignitas del *status* social. Cicerón, aun condenando el suicidio, le daba una consideración diferente si era una forma de heroísmo, amor, abnegación o en defensa del honor. Constantino penalizó el suicidio y estableció confiscación de los bienes de la familia después del suicidio, como mecanismo de compensación para el estado. La definición legal romana por excelencia para el suicidio era “*Non Compos Mentis*”, que aparece citada en los textos de la época, es una frase del latín que significa “sin control de su mente” y se utilizaba para definir los suicidios inducidos por enfermedades y representó la primera interpretación legal de una conducta a partir de un estado mental alterado (2).

En 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su primer informe mundial sobre prevención del suicidio, estableciendo que anualmente más de 800 000 personas se quitan la vida, lo que representa un suicidio cada 40 segundos. En la estructuración socioeconómica dio a conocer que el 75 % de los suicidios ocurren en los países con ingresos bajos y medianos, lo que convierte a esta conducta como un elemento asociado a los desequilibrios y vulnerabilidades propias del mundo contemporáneo. Describen que los métodos más comunes de suicidio los constituyen la intoxicación con plaguicidas, el ahorcamiento y las armas de fuego. Con datos de algunos países europeos, así como de Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Japón, se ha determinado que la posibilidad de limitar el acceso de esos medios puede contribuir a prevenir el suicidio. Se requiere además un compromiso de los gobiernos para establecer planes de acción coordinados, que se interconecten con los sistemas de prestación de salud. Para el momento de ese informe sólo 28 países tenían estrategias nacionales de prevención del suicidio. Los suicidios ocurren en todo el mundo y alcanzan todas las edades, sin embargo en la mayoría de los países las tasas más altas de suicidio se dan en personas mayores de 70 años, otros presentan picos en poblaciones jóvenes. Segregando los grupos etarios, entre los jóvenes de 15 a 29 años se ha determinado que el suicidio es la segunda causa de defunción. En cuanto al

sexo, se suicidan más hombres que mujeres, siendo más vulnerables los hombres mayores de 50 años, quienes triplican la frecuencia en las naciones más ricas. En contraposición, las mujeres mayores de 70 años duplican la probabilidad de suicidarse en relación con aquellas con edades entre 15 y 29 años (3).

En el informe de 2021, la OMS registró que 703 000 personas se quitaron la vida y muchas más intentaron hacerlo. A esta situación la cataloga de una tragedia que afecta a familias, comunidades y países y tienen efectos duraderos para los allegados de la víctima. En su evaluación la OMS determinó que para 2019 el suicidio fue la cuarta causa de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo. La progresión de esta problemática requiere que las iniciativas preventivas de los países sean eficaces y deben aplicarse con una estrategia multisectorial e integral. El abordar la complejidad de las conductas suicidas comienza por identificar los factores de riesgo y de protección. Los factores de riesgo clave abarcan desde los sistemas sanitarios y la sociedad hasta los niveles comunitario, relacional e individual. La OMS ha elaborado una guía de prevención del suicidio denominada “*Live Life*” o “*Vive la vida*”, en la que se recomiendan una serie de medidas de intervención que han demostrado ser eficaces y que se basan en evidencias, entre ellas restringir el acceso a los medios utilizados para suicidarse que incluyen a los plaguicidas, las armas de fuego y ciertos medicamentos; educar a los medios de comunicación para que informen con responsabilidad sobre el suicidio; desarrollar en los adolescentes aptitudes socioemocionales para la vida; detectar a tiempo, evaluar y tratar a las personas que muestren conductas suicidas y hacerles un seguimiento (4).

Una condición de base que puede identificarse con una relación directa con el suicidio la constituye el trastorno depresivo o depresión, que es un trastorno mental común. Se caracteriza como un estado de ánimo deprimido, con pérdida de las sensaciones del placer o el interés por actividades durante largos períodos de tiempo. La depresión se considera distinta de los cambios habituales del estado de ánimo y los sentimientos en la vida diaria. Afecta a los aspectos de vida, que incluyen las relaciones familiares y las amistades individuales y las relaciones con otras

personas, como los problemas en la escuela y en el trabajo. La condición depresiva puede afectar a cualquier persona, aunque con mayor propensión a las mujeres y con mayor probabilidad a quienes han tenido pérdidas graves, abusos continuos o eventos estresantes. La OMS estima que el 3,8 % de la población experimenta depresión, incluido el 5 % de los adultos. Mundialmente unos 280 millones de personas sufren depresión, destacando más del 10 % de las embarazadas y aquellas en el período posparto.

Aun cuando hay disponibilidad de terapias, la gran mayoría de los pacientes de los países de ingreso bajo y mediano no reciben tratamiento, destacando la falta de inversión en atención de salud mental. Describen los síntomas más frecuentes del episodio depresivo que incluyen dificultades para concentrarse, un sentimiento de culpa excesiva o de baja autoestima, la falta de esperanza acerca del futuro, pensamientos de muerte o suicidio, alteraciones del sueño, cambios en el apetito o en el peso y sensación de cansancio o de falta de energía. La recurrencia del estado depresivo lleva a la aparición de los pensamientos o ideas suicidas, lo que se convierte en el primer paso a los intentos suicidas. La respuesta de la salud pública internacional de la OMS fue el diseño del Plan de Acción sobre

Salud Mental 2013-2030 donde establecen las etapas para ofrecer intervenciones adecuadas a las personas con trastornos mentales, en particular con depresión. El objetivo es ayudar a los países a impulsar los servicios destinados a las personas con trastornos mentales, neurológicos y por abuso de sustancias, todo esto con estrategias de atención prestada por trabajadores de la salud que no necesariamente son especialistas en salud mental, aunque sin duda son ellos los llamados a diseñar y orientar estos programas (5).

REFERENCIAS

1. Parra I. Definición de suicidio. *Psicosomática y psiquiatría. Definiciones y conceptos*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.34810/PsicosomPsiquiatrnum250801>.
2. Armador Rivera GH. Suicidio: consideraciones históricas. *Rev Med La Paz*. 2015;21(2):91-98.
3. Organización Mundial de la Salud. Primer informe de la OMS sobre prevención del suicidio. <https://www.who.int/es/news/item/04-09-2014-first-who-report-on-suicide-prevention>.
4. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial para la Prevención del Suicidio 2023. <https://www.who.int/es/campaigns/world-suicide-prevention-day/2023>
5. Organización Mundial de la Salud. Depresión. 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/>

Epidemiology of suicide in the 21st Century

Enrique Santiago López-Loyo

depression.

Every year on September 10, World Suicide Prevention Day is commemorated. Given the alarming rise in its frequency globally, we have chosen to dedicate our Editorial to evaluating the epidemiological aspects that describe this serious public health problem, which has a profound impact on communities worldwide.

Suicide is defined as the act of ending one's life by a voluntary decision. It is death resulting from harmful self-inflicted behavior in which the person intended to die as a result of such behavior. This has existed throughout the history of man and its interpretation over time and impact on society has changed over the years. Suicide is currently considered an important but often neglected public health problem, surrounded by stigmas, myths and taboos, which requires the application of strategies to reduce its incidence, considering it the consequence or outcome of a collectively sick society. Every year, a significant number of people die by suicide, with a history of between 10 and 40 attempts for each completed act (1).

Suicide already represented a problem that the Greeks reflected on and was narrated by authors such as Homer. It is at this moment in history that voluntary death begins to be stigmatized, reviled, and punished. Suicide was a crime against the State that carried punishments since it deprived the *polis* (the community) of one of its members and their contribution to its progress. Furthermore, it was considered by a large part of Greek society as an impious act towards the gods since only they should dispose of the lives of men. The punishments for suicides were isolated burials, family dishonor of the suicide, and mutilation of the corpse. Under the precepts of Aristotle and Plato in Greece, it was considered a serious social problem because important figures chose suicide and they identified that it was not human behavior classified as "mentally ill", but instead they established that a significant number of intellectuals assumed to end their lives in a conscious way, many notable number of intellectuals undertook to end suicide, with their lives consciously, many of whom left in writing the "reasoned" nature of their fatal decision. Roman civilization inherited a large part of Hellenic culture. In the same way, there was an express prohibition on suicide unless permission was obtained from the censor who "legitimized" the act. The Roman Empire maintained the anti-suicidal considerations of Aristotle and Plato; however, they made some considerations and some variations related to its definition and penalization. Although it was considered a crime

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

for enslaved people, soldiers, and/or embezzlers, it was not so for the nobility, as long as it was motivated by causes such as honor, patriotism, humiliating illness, or preserving the dignity of social status. Cicero, while condemning suicide, gave it a different consideration, whether it was a form of heroism, love, self-denial, or in defense of honor. Constantine criminalized suicide and established confiscation of family property after suicide as a compensation mechanism for the state. The quintessential Roman legal definition for suicide is “Non Compos Mentis”, which is cited in the texts of the time; it is a Latin phrase that means “without control of your mind” and was used to define suicides induced by illnesses and represented the first legal interpretation of conduct based on an altered mental state (2).

In 2014, the World Health Organization (WHO) published its first global report on suicide prevention, establishing that more than 800 000 people take their lives annually, which represents one suicide every 40 seconds. In the socioeconomic structuring, it was announced that 75 % of suicides occur in low and middle-income countries, which makes this behavior an element associated with the imbalances and vulnerabilities of the contemporary world. They describe that the most common methods of suicide are pesticide poisoning, hanging and firearms. Using data from some European countries, as well as the United States, Australia, New Zealand, Canada and Japan, it has been determined that the possibility of limiting access to these media can contribute to preventing suicide. Government commitment is also required to establish coordinated action plans interconnected with health delivery systems. At the time of this publication, only 28 countries had national suicide prevention strategies. Suicides occur throughout the world and reach all ages; however, in most countries, the highest suicide rates occur in people over 70 years of age, and others have peaks in young populations. Segregating the age groups among young people from 15 to 29, it has been determined that suicide is the second cause of death. In terms of sex, more men than women commit suicide, with men over 50 being more vulnerable, who triple the frequency in the wealthiest nations. In contrast, women over 70 years of age are twice as likely to commit suicide as those between 15 and 29 years of age (3).

The WHO’s 2021 report recorded that 703 000 people took their lives, and many more are attempting to do so. He classifies this situation as a tragedy that affects families, communities and countries and has lasting effects on those close to the victim. In its evaluation, the WHO determined that in 2019, suicide was the fourth cause of death in the 15 to 29 age group worldwide. The progression of this problem requires that countries’ preventive initiatives be effective and must be applied with a multisectoral and comprehensive strategy. Addressing the complexity of suicidal behaviors begins by identifying risk and protective factors. Key risk factors range from healthcare systems and society to community, relational, and individual levels. The WHO has developed a suicide prevention guide called “Live Life”, which recommends a series of intervention measures that are effective and are based on evidence, including restricting access to the means used to commit suicide, which includes pesticides, firearms and certain medications; educate the media to report on suicide responsibly; develop social-emotional life skills in adolescents; detect in time, evaluate and treat people who show suicidal behavior and follow them up (4).

An underlying condition that can be identified with a direct relationship with suicide is depressive disorder or depression, which is a common mental disorder. It is characterized as a depressed mood, with a loss of sensations of pleasure or interest in activities for long periods of time. Depression is considered different from the usual changes in mood and feelings in daily life. It affects aspects of life, including family relationships, individual friendships, and relationships with others, such as school and work problems. The depressive condition can affect anyone, although it is more likely to occur in women and more likely to occur in those who have had severe losses, ongoing abuse, or stressful events. WHO figures estimate that 3.8 % of the population experiences depression, including 5 % of adults. Worldwide, some 280 million people suffer from depression, highlighting more than 10 % of pregnant women and those in the postpartum period.

Even when therapies are available, the vast majority of patients in low- and middle-income countries do not receive treatment, highlighting the lack of investment in mental health care.

They describe the most common symptoms of a depressive episode, which include difficulties concentrating, a feeling of excessive guilt or low self-esteem, a lack of hope about the future, thoughts of death or suicide, sleep disturbances, and changes in appetite or weight—and feeling tired or lacking energy. The recurrence of the depressive state leads to the appearance of suicidal thoughts or ideas, which becomes the first step to suicide attempts. The international public health response of the WHO was the design of the Mental Health Action Plan 2013-2030, which establishes the stages to offer appropriate interventions to people with mental disorders, particularly depression. The goal is to help countries boost services for people with cognitive, neurological, and substance abuse disorders, all with care strategies provided by health workers who are not necessarily mental health specialists, although they certainly are. They are called to design and guide these programs (5).

REFERENCES

1. Parra I. Definición de suicidio. *Psicosomática y psiquiatría. Definiciones y conceptos*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.34810/PsicosomPsiquiatrnum250801>.
2. Armador Rivera GH. Suicidio: consideraciones históricas. *Rev Med La Paz*. 2015;21(2):91-98.
3. Organización Mundial de la Salud. Primer informe de la OMS sobre prevención del suicidio. <https://www.who.int/es/news/item/04-09-2014-first-who-report-on-suicide-prevention>.
4. Organización Mundial de la Salud. Día Mundial para la Prevención del Suicidio 2023. <https://www.who.int/es/campaigns/world-suicide-prevention-day/2023>
5. Organización Mundial de la Salud. Depresión. 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Carta al Editor: Hipertensión arterial en pacientes ambulatorios en una comunidad rural del Estado Nueva Esparta

Letter to the editor: Arterial hypertension in outpatients in a rural community in the State of New Esparta

Jannipsa Espinoza-Guevara¹, Marilyn A. Almora-Orellana¹

Sr. Editor

Leímos con interés el artículo publicado por Salazar y col. (1), que tuvo como objetivo determinar la prevalencia y factores de riesgo de hipertensión arterial en pacientes que acuden al Ambulatorio Rural del Municipio Maneiro, Venezuela durante el período Mayo – Julio de 2023 (1). Los autores concluyeron que existe una alta prevalencia de hipertensión arterial y demuestran que la inactividad física es un factor de riesgo significativo. Quisiéramos acotar la importancia de incluir una correcta

toma de presión arterial en la metodología de la investigación para tener un diagnóstico más certero y por ende una mejor precisión al realizar este tipo de estudio.

Los autores no mencionaron “el instrumento, el punto de corte para definir hipertensión, ni pautas antes y durante de la toma de presión arterial”. Esto podría generar desconfianza con respecto a la veracidad de los resultados que se presentaron. Lo cual limita la capacidad de replicabilidad de la investigación. Existen diversas guías que orientan a un correcto diagnóstico, estas son: Directrices conjuntas de la Sociedad Europea de Hipertensión (2) y la guía Americana de Hipertensión Arterial (3). En ambas guías se sugieren pautas para una medición correcta en donde el paciente tendrá que encontrarse relajado, en un ambiente tranquilo, sentado con la espalda apoyada en el respaldo de la silla, con las piernas no cruzadas y con el brazo apoyado a la altura del corazón. Asimismo, indican que la presión arterial se debe medir tres veces y utilizar la media de las últimas dos mediciones como presión arterial clínica (2,3). Cada una de ellas tiene un punto de corte distinto,

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4659-9153>

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad privada San Juan Bautista, Ica, Perú.

Correspondencia: Espinoza Guevara Jannipsa E-mail: Jannipsa.espinoza@upsjb.edu.pe

Recibido: 20 de junio 2024

Aceptado: 18 de julio 2024

según las guías norteamericanas (3) han definido hipertensión arterial como unas cifras de presión arterial iguales o superiores a 130/80 mmHg mientras que las guías europeas (2) lo definen en valores iguales o superiores a 140/90 mmHg.

Entonces es necesario que en los trabajos se detallen correctamente todos los parámetros mencionados anteriormente como en el estudio de Leszczak y col. (4), el cual aborda objetivos similares al del artículo de Salazar y col., pero que en este caso se siguieron las recomendaciones brindadas por las guías, como: distintos tamaños de brazalete, posición del paciente, con un descanso de 10 minutos y 3 lecturas de presión arterial sucesivas a intervalos de 1 a 2 minutos.

Agradecemos el trabajo de los autores ya que proporciona información sobre la hipertensión arterial. Con todo lo expuesto, esta carta pretende contribuir a que se detalle cómo se ejecutó la metodología del estudio el cual ayudará a una estimación correcta de prevalencia de hipertensión arterial.

Financiamiento. Ninguno

Conflicto de intereses. Ninguno

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en esta investigación no se han realizado experimentos en animales ni en seres humanos.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

REFERENCIAS

1. Salazar C, Costa J, García N, Pérez M, Velásquez J. Hipertensión arterial en pacientes ambulatorios en una comunidad rural del Estado Nueva Esparta. *Gac Méd Caracas*. 2024;132(Supl. 1):S5-S9.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertension*. 2016;34(10):1887-1920.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;(6):1269-1324.
4. Leszczak J, Czenczek-Lewandowska E, Asif M, Baran J, Mazur A, Wszyńska J. Risk factors and prevalence of hypertension in older adults from south-eastern Poland: An observational study. *Sci Rep*. 2024;14(1):1450.

Burnout académico y hábitos alimentarios en estudiantes universitarios: Un estudio transversal

Academic burnout and eating habits in university students: A correlational study

Edwin Gustavo Estrada-Araoz^{1a*}

RESUMEN

Introducción: El burnout académico es un fenómeno común entre estudiantes que enfrentan altas demandas académicas, estrés y presión, lo cual puede afectar negativamente su bienestar y desempeño académico. **Objetivo:** Determinar si existe relación entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada. **Métodos:** Estudio cuantitativo, no experimental, correlacional y transeccional. La muestra estuvo conformada por 278 estudiantes a quienes se les administró el Cuestionario Maslach Burnout Inventory Student Survey y el Cuestionario de Hábitos Alimentarios, instrumentos con adecuados niveles de validez de

contenido y confiabilidad. Los datos se procesaron mediante el uso del software SPSS versión 25 y para identificar la relación entre las variables de estudio se utilizó el coeficiente de correlación rho de Spearman. **Resultados:** Se encontró que el nivel de burnout académico que caracterizaba a los estudiantes era moderado, mientras que los hábitos alimentarios reportados fueron predominantemente poco adecuados. Asimismo, se determinó que el coeficiente de correlación rho de Spearman entre el burnout académico y los hábitos alimentarios fue de $-0,549$ y el valor de p fue inferior al nivel de significancia ($p < 0,05$). Por otro lado, se encontró que las mujeres reportaron mejores hábitos alimentarios que los hombres. **Conclusiones:** Existe relación entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada.

Palabras clave: Burnout académico, agotamiento emocional, despersonalización, ineficacia académica, hábitos alimentarios.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.2>

ORCID: 0000-0003-4159-934X¹

¹Universidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Perú.

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

Recibido: 15 de enero 2024

Aceptado: 6 de junio 2024

SUMMARY

Introduction: Academic burnout is a common phenomenon among students facing high academic demands, stress, and pressure, and it can negatively impact their well-being and academic performance. **Objective:** To determine whether there is a relationship between academic burnout and students' eating habits at a private university. **Methods:** A quantitative, non-experimental, correlational, cross-sectional

study was conducted. The sample consisted of 278 students who were administered the Maslach Burnout Inventory Student Survey and the Eating Habits Questionnaire, instruments with adequate content validity and reliability levels. Data were processed using SPSS version 25, and the relationship between study variables was identified using Spearman's rho correlation coefficient. Results: It was found that the level of academic burnout characterizing the students was moderate, while the reported eating habits were predominantly inadequate. Additionally, Spearman's rho correlation coefficient between academic burnout and eating habits was -0.549 , and the p -value was below the significance level ($p < 0.05$). Furthermore, it was found that female students reported better eating habits than male students. Conclusions: There is a relationship between academic burnout and students' eating habits at a private university.

Keywords: *Academic burnout, emotional exhaustion, depersonalization, academic inefficacy, eating habits.*

INTRODUCCIÓN

El entorno universitario, caracterizado por la búsqueda del conocimiento y el fomento del crecimiento personal, representa una fase única y trascendental en la trayectoria de los estudiantes. No obstante, más allá del entusiasmo inherente a esta etapa, se encuentran una serie de desafíos que abarcan ámbitos académicos, sociales y emocionales, los cuales ejercen una presión significativa sobre el bienestar psicológico de los estudiantes (1). La transición hacia la vida universitaria, marcada por la separación del entorno hogareño y la asunción de nuevas responsabilidades, constituye un terreno propicio para el surgimiento de diversas problemáticas relacionadas con la salud mental, siendo el burnout académico una de las más destacadas (2). En este contexto, se observa la posibilidad de que dicha transición incida también en los patrones alimentarios, aspectos que serán el foco central de la presente investigación.

En el año 1974, el concepto de burnout fue propuesto por primera vez por un psicólogo estadounidense, Freudemberger (3). Utilizó este concepto para definir el proceso de deterioro en el cuidado y atención profesional entre los individuos con énfasis en las relaciones interpersonales entre demandantes y proveedores (4). Sin

embargo, dado que los estudiantes universitarios se enfrentan a una variedad de condiciones estresantes (desarrollo de tareas, participación en exposiciones y la realización de exámenes), el concepto de burnout que antes se aplicaba sólo a contextos ocupacionales obtuvo un dominio más amplio que abarca el preocupaciones educativas y académicas (5).

El burnout académico ha sido conceptualizado como la sensación de agotamiento experimentada por los estudiantes debido a las constantes demandas académicas (agotamiento emocional), la percepción pesimista hacia la realización de tareas (cinismo) y un sentimiento de incompetencia académica (ineficacia académica), todo como respuesta a los factores estresantes emocionales e interpersonales (6). Como se puede ver, el burnout académico se manifiesta en tres dimensiones claramente definidas, sin embargo, entre los estudiantes, la dimensión más destacada es el agotamiento emocional, ya que las otras dos no se han observado de manera concreta y significativa (7).

El burnout académico puede tener repercusiones significativas en la salud y el bienestar de los estudiantes, manifestándose en secuelas tanto físicas como emocionales (8). En el ámbito emocional, se observan síntomas como frustración, irritabilidad, pesimismo, conflictividad e inhibición de las emociones. A nivel cognitivo, los estudiantes afectados suelen experimentar expectativas reducidas frente a los estudios, dificultad para concentrarse y encontrar significado en sus actividades, así como propensión a la catastrofización (9). En términos de síntomas somáticos, la fatiga, cambios en los patrones de sueño, cefaleas, alteraciones en los hábitos alimenticios y trastornos gastro-intestinales son predominantes (10). Por último, en cuanto a los síntomas conductuales, se evidencian conductas como el aumento del consumo de caféina, alcohol, tabaco o fármacos, manifestaciones de agresividad, absentismo, bajo rendimiento académico y aislamiento social (11).

Entre las actividades y estrategias que los estudiantes pueden implementar para prevenir el burnout académico se destacan: la gestión efectiva del tiempo, el establecimiento de metas realistas para sus actividades, la evitación de la procrastinación, la participación activa en

actividades sociales, la adopción de una dieta equilibrada y la incorporación de actividades físicas con el fin de fomentar una mentalidad positiva y, al mismo tiempo, mitigar los niveles de estrés (12). Estas prácticas no solo contribuyen a preservar el bienestar emocional y físico de los estudiantes, sino que también promueven un entorno propicio para un adecuado rendimiento académico.

En lo que respecta a los hábitos alimentarios, se definen como comportamientos conscientes, colectivos y repetitivos, que llevan a las personas a seleccionar, consumir y utilizar ciertos alimentos o dietas, en respuesta a influencias sociales y culturales (13). Es evidente que el paso de los estudiantes universitarios de su hogar familiar a la vida universitaria constituye un momento crítico de transición (14). Este período conlleva desafíos importantes, entre ellos la adquisición de autonomía en la toma de decisiones sobre la elección de alimentos (15). Durante esta etapa, diversos factores intrínsecos (percepción personal, preferencias gustativas o la voluntad), así como factores extrínsecos (influencia cultural y entorno), pueden ejercer presión en la toma de decisiones nutricionales (16). Como resultado de esta compleja interacción, es posible que muchos estudiantes enfrenten desafíos relacionados con su alimentación, como la obesidad, el sobrepeso, la bulimia o la anorexia, aumentando así el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (17).

Los hábitos alimentarios de los estudiantes universitarios tienden a estar condicionados además por los horarios de clases que tienen y por la disponibilidad de alimentos en o cerca del campus universitario (18). La proliferación del mercado de comida rápida y la insuficiente presencia de opciones de comidas saludables en los patios de comida de los campus universitarios contribuyen a que los estudiantes se vean frecuentemente en la situación de omitir comidas, tener acceso limitado a una variedad adecuada de alimentos y recurrir a *snacks* poco nutritivos (19). Esta combinación de factores plantea desafíos significativos para mantener hábitos alimentarios equilibrados y saludables durante la vida universitaria, destacando la necesidad de estrategias efectivas para mejorar la oferta de opciones nutricionales en los entornos universitarios (20).

En la actualidad, existe un consenso sobre las características fundamentales de una dieta saludable para la población adulta. Estas incluyen alcanzar un equilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, limitar las grasas saturadas a menos del 10 % de la ingesta calórica diaria, reducir las grasas trans a menos del 1 %, mantener la proporción de azúcares por debajo del 10 % del valor calórico total diario y no exceder los 5 gramos de sal al día (21). Estos principios nutricionales se recomiendan como parte de un enfoque integral de bienestar, que se ve complementado por la práctica regular de actividad física. Este enfoque integrado busca promover una salud óptima y prevenir enfermedades asociadas con la alimentación y el estilo de vida (22).

Existe evidencia que permite conocer si el burnout académico se relacionaba con los hábitos alimentarios de los estudiantes universitarios. En Paraguay (23), encontraron que la problemática del burnout académico se asoció con la adquisición de malos hábitos alimentarios en los estudiantes de una universidad estatal. Además, en Corea del Sur (24) se indicó que el burnout académico se relacionaba con los hábitos alimentarios, es decir, los estudiantes con altos niveles de estrés percibido mostraron un aumento de conductas dietéticas poco saludables, como el consumo de comidas preparadas. Por otro lado, en Arabia Saudita (25) determinaron que existía una relación inversa entre ambas variables, ya que los estudiantes que tenían niveles altos de estrés académico comían más alimentos no saludables que los estudiantes que tienen bajos niveles de estrés académico.

La presente investigación se enfoca en explorar la relación entre el burnout académico y los hábitos alimentarios en estudiantes universitarios. Actualmente, se reconoce que la vida universitaria, marcada por exigencias académicas abrumadoras y cambios en la rutina diaria, puede tener un impacto significativo tanto en la salud mental como en los hábitos de alimentación de los estudiantes. Entender la posible relación entre ambas variables puede proporcionar información valiosa para el diseño de intervenciones y programas de apoyo dirigidos a mitigar el impacto negativo del burnout académico en la salud general de

los estudiantes universitarios, contribuyendo así a la promoción de entornos educativos más saludables y sostenibles.

En función a lo expuesto, el objetivo de la presente investigación fue determinar si existe relación entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada.

MÉTODOS

Se recurrió a un enfoque cuantitativo, lo que implica la recopilación y análisis de datos numéricos para comprender y describir la relación entre las variables de estudio. El diseño fue no experimental, ya que no se realizaron manipulaciones intencionales de las variables; en cambio, se llevaron a cabo observaciones y registros en su contexto natural. Además, el estudio se encuadró como correlacional de corte transversal, ya que se recopilaban datos en un momento específico para describir y analizar posibles relaciones entre el burnout académico y los hábitos alimentarios (26).

La población estuvo conformada por 1 002 estudiantes matriculados en el ciclo 2023-I en una universidad privada, mientras que la muestra fue conformada por 278 estudiantes, seleccionados mediante un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 95 % y un nivel de significancia del 5 %. De estos participantes, el 54,3 % eran mujeres y el 45,7 % eran hombres. En cuanto al grupo etario al cual pertenecían, el 59,7 % tenían entre 16 y 25 años, mientras que el 40,3 % tenía entre 26 y 35 años.

En relación con los instrumentos utilizados para la recopilación de datos, se empleó un formulario estructurado a través de la plataforma Google Forms. En la primera sección de estos formularios, se requirió a los estudiantes proporcionar información sociodemográfica, que incluyó variables como el sexo y grupo etario.

En la segunda sección se administró el Cuestionario Maslach Burnout Inventory Student Survey (MBI-SS), el cual fue adaptado al ámbito académico (27). Este cuestionario evalúa el cansancio de los estudiantes debido a las demandas académicas, su desinterés en las

actividades académicas, dudas sobre el valor del estudio y sentimientos de competencia en la universidad. Está compuesto por 14 ítems de tipo Likert distribuidos en 3 dimensiones: agotamiento emocional, cinismo e ineficacia académica. En una investigación previa (28), el cuestionario demostró adecuados niveles de validez de contenido y confiabilidad (V de Aiken = 0,868; α = 0,890).

En la tercera sección se aplicó el Cuestionario de Hábitos Alimentarios (29) con el propósito de evaluar los patrones de alimentación y los hábitos relacionados con la dieta de los participantes. Es un instrumento de factor único y también está conformado por 14 ítems de tipo Likert. Es importante destacar que este cuestionario fue adaptado al contexto peruano (17) y los resultados reflejan que posee propiedades métricas adecuadas en términos de validez de contenido y confiabilidad (V de Aiken = 0,840; α = 0,810).

Con el objetivo de llevar a cabo la recopilación de datos, se procedió a gestionar la autorización pertinente por parte de las autoridades universitarias competentes. Posteriormente, se llevó a cabo la invitación a los estudiantes a través de la plataforma de mensajería WhatsApp. En esta etapa, se les proporcionó un enlace para acceder a la encuesta y se compartió de manera explícita el propósito de la investigación. Además, se solicitó su consentimiento de manera formal y se les brindó orientación para completar el cuestionario de manera efectiva. Este proceso de invitación y obtención de consentimiento tuvo una duración aproximada de 20 minutos. Una vez que se confirmó la participación de los 278 estudiantes, se procedió a desactivar el acceso a la encuesta para garantizar la integridad de los datos recopilados.

El proceso de análisis de datos se dividió en dos etapas. La primera etapa consistió en un análisis descriptivo, donde se generaron figuras utilizando el software SPSS versión 25. Estas representaciones gráficas permitieron una comprensión inicial de la distribución de porcentajes de las variables de estudio. En la segunda etapa, se realizó un análisis inferencial. Dado que las variables no seguían una distribución normal, se optó por utilizar el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar las

relaciones entre las variables. Se consideró una relación significativa cuando el valor de p era menor a 0,05. Además, se aplicó la prueba Chi-Cuadrado (X^2) para explorar posibles asociaciones entre las variables sociodemográficas y el burnout académico, así como los hábitos alimentarios.

En lo que respecta a las consideraciones éticas, es importante destacar que este estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos definidos por la Declaración de Helsinki. Los estudiantes participantes fueron debidamente informados sobre el propósito y la naturaleza de la investigación, y se obtuvo su consentimiento informado de manera completamente voluntaria. Asimismo, se enfatizó que su participación era anónima, lo que significa que sus identidades no serían reveladas en ningún momento. También se les aseguró que tenían el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna obligación ni consecuencia negativa. Estas medidas éticas son fundamentales para garantizar la integridad y la protección de los derechos de los participantes, así como para mantener la confidencialidad de los datos recopilados durante el estudio.

RESULTADOS

De acuerdo a la Figura 1, el nivel predominante de burnout académico en los estudiantes fue moderado (43,5 %), seguido del nivel bajo (36 %) y el nivel alto (20,5 %). Los datos sugieren que los participantes experimentaron ocasionalmente agotamiento emocional debido a las demandas académicas y situaciones emergentes en el entorno universitario. En momentos clave, se

sintieron incapaces de dar más y llegaron a cuestionar su eficacia académica, subestimando sus habilidades y competencias. Esta situación es motivo de preocupación, ya que el padecimiento podría tener repercusiones negativas en su rendimiento académico, poniendo en riesgo la continuidad de sus estudios, así como su salud física y emocional.

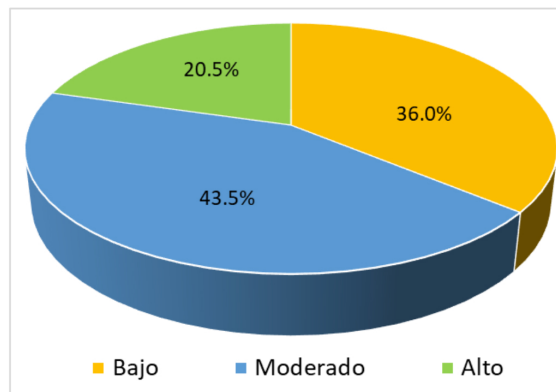


Figura 1. Distribución de porcentajes de la variable burnout académico.

En el Cuadro 1 en el que se muestra asociación entre el estrés psicológico y las variables sociodemográficas, se observa que el burnout académico no se asoció de manera significativa al sexo ni al grupo etario de los estudiantes ($p > 0,05$). Lo expuesto indica que ser hombre o mujer o pertenecer a cualquier grupo etario no parece influir de manera significativa en la gravedad del burnout académico en la muestra estudiada.

Cuadro 1. Asociación entre el estrés psicológico y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas		Burnout académico			X^2	p^*
		Alto	Moderado	Bajo		
Sexo	Hombre	26 (20,4 %)	54 (42,5 %)	47 (37,0 %)	7,044	$p > 0,05$
	Mujer	31 (20,5 %)	67 (44,4 %)	53 (35,1 %)		
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	36 (21,7 %)	70 (42,2 %)	60 (36,1 %)	4,739	$p > 0,05$
	Entre 26 a 35 años	21 (18,8 %)	51 (45,5 %)	40 (35,7 %)		

*Prueba Chi-Cuadrado

BURNOUT ACADÉMICO Y HÁBITOS ALIMENTARIOS

Según la Figura 2, el 38,8 % de los estudiantes presentaron hábitos alimentarios poco adecuados, mientras que el 34,9 % desarrolló hábitos alimentarios inadecuados, y el 26,3 % demostró hábitos alimentarios adecuados. Los datos presentados revelan que

una proporción considerable de estudiantes sigue pautas alimenticias que no se adhieren a las recomendaciones dietéticas saludables, posiblemente ingiriendo alimentos o cantidades que no favorecen su salud y bienestar.

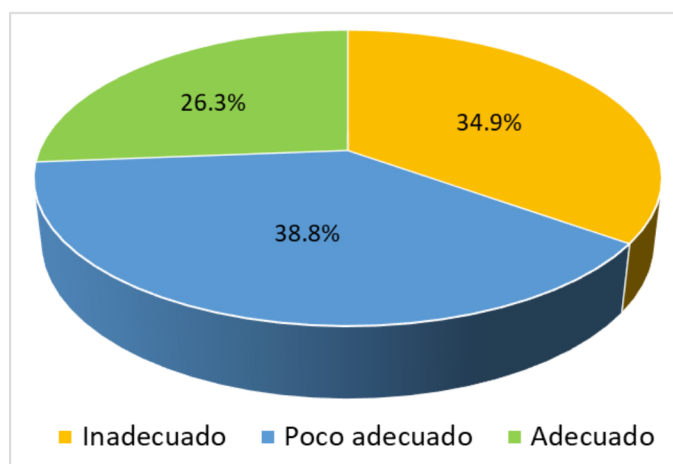


Figura 2. Resultado descriptivo de la variable hábitos alimentarios.

En el Cuadro 2 se muestra la asociación entre los hábitos alimentarios y las variables sociodemográficas, observándose que los hábitos alimentarios solo se asociaron de manera

significativa al sexo de los participantes ($p < 0,05$). En ese sentido, se observa que las mujeres reportaron hábitos alimentarios más adecuados que los hombres.

Cuadro 2. Asociación entre los hábitos alimentarios y las variables sociodemográficas

Variables sociodemográficas		Hábitos alimentarios			X ²	p*
		Adecuado	Poco adecuado	Inadecuado		
Sexo	Masculino	28 (22,0 %)	48 (37,8 %)	51 (40,2 %)	2,508	<0,05
	Femenino	45 (29,8 %)	60 (39,7 %)	46 (30,5 %)		
Grupo etario	Entre 16 y 25 años	45 (27,1 %)	66 (39,8 %)	55 (33,1 %)	9,475	>0,05
	Entre 26 a 35 años	28 (25,0 %)	42 (37,5 %)	42 (37,5 %)		

*Prueba Chi-Cuadrado

En el Cuadro 3 se observa que el coeficiente de correlación rho de Spearman entre las variables burnout académico y hábitos alimentarios fue de -0,549 y el valor p fue inferior al nivel de significancia ($p < 0,05$). Asimismo, también se

encontró que la variable hábitos alimentarios se correlacionaba de manera significativa ($p < 0,05$) con las dimensiones agotamiento emocional (-0,601), cinismo (-0,493) e ineficacia académica (-0,572).

Cuadro 3. Correlación entre las variables y dimensiones

Variable y dimensiones	Hábitos alimentarios	
	rho de Spearman	p
Burnout académico	-0,549**	<0,05
Agotamiento emocional	-0,601**	<0,05
Cinismo	0,493**	<0,05
Ineficacia académica	-0,572**	<0,05

DISCUSIÓN

La etapa universitaria se presenta como un período de transición y notables desafíos para muchos estudiantes. A medida que se enfrentan a un incremento en la carga académica, la presión por el rendimiento, la búsqueda de independencia y la adaptación a un nuevo entorno social, los estudiantes universitarios a menudo experimentan una amplia gama de desafíos psicológicos y emocionales. Entre estos desafíos, el burnout académico se destaca como una problemática común que podría incidir negativamente en la salud mental y la calidad de vida de los estudiantes. Por ello, en la presente investigación se evaluó si existe relación entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada.

Se encontró que el nivel de burnout académico que caracterizaba a los estudiantes era moderado, lo cual es consistente con algunas investigaciones previas. En Perú (30) encontraron que los estudiantes de la carrera profesional de Educación de una universidad pública exhibieron niveles promedio de burnout académico. Esta condición no solo impactaba directamente en su rendimiento académico, sino que también tuvo consecuencias adversas en su bienestar psicológico y ajuste emocional. Asimismo, en Irán (31) identificaron que los estudiantes presentaban niveles moderados de burnout académico según la escala utilizada. Del mismo modo, en Costa Rica (32) se determinó que los estudiantes experimentaban un nivel moderado de burnout académico. Este estado se caracterizaba por la manifestación de síntomas físicos como dolores de cabeza y trastornos del sueño, así como síntomas comportamentales como irritabilidad y nerviosismo. Además, se observaron síntomas

cognitivos, tales como sensibilidad a las críticas y dificultad para concentrarse.

Los estudiantes que carecen de un conjunto de estrategias de afrontamiento en un entorno estresante, como el universitario, pueden experimentar fatiga, adoptar una actitud cínica y distante hacia sus estudios, perder interés en sus carreras y tener expectativas bajas sobre su futuro (33,34). Por lo tanto, es crucial identificar los factores entre los estudiantes que contribuyen a los niveles elevados de burnout académico y proponer estrategias para mitigar sus síntomas y, en general, reducir la prevalencia de esta condición (35).

Otro hallazgo muestra que los estudiantes se caracterizaron por presentar hábitos alimentarios poco adecuados, resultado que coincide con algunas investigaciones. En un estudio en Perú (29) concluyeron que un porcentaje considerable de los estudiantes universitarios presentaban hábitos alimentarios parcialmente adecuados. Igualmente, en Perú (36) encontraron que los estudiantes que cursaban el primer ciclo en una universidad privada evidenciaban patrones alimentarios desfavorables. Por otro lado, un estudio en México (37) reveló que los estudiantes universitarios mostraban un consumo poco frecuente de alimentos como frutas, verduras, legumbres, lácteos y pescado, sin embargo, consumían frecuentemente alimentos no saludables, como comida rápida, frituras, galletas y dulces.

En el contexto universitario, donde los estudiantes enfrentan desafíos académicos, presiones sociales y cambios en su rutina diaria, adoptar hábitos alimentarios saludables se convierte en un aspecto crucial. Una alimentación equilibrada no solo contribuye al rendimiento académico al proporcionar la energía y los nutrientes necesarios, sino que pueden mejorar la concentración, reducir el estrés, fortalecer el sistema inmunológico y fomentar un estilo de vida saludable que perdure más allá de la etapa universitaria (38).

Asimismo, se observó que las mujeres exhibieron hábitos alimentarios más saludables en comparación con los hombres. Este hallazgo puede ser atribuido, desde una perspectiva cultural, a la presión adicional que las mujeres suelen enfrentar para mantener un peso corporal

considerado socialmente aceptable (39,40). Este patrón podría reflejar la influencia de normas culturales y expectativas sociales en la elección de hábitos alimentarios, subrayando la importancia de considerar factores socioculturales al abordar la salud alimentaria en distintos grupos demográficos.

Un hallazgo importante muestra que existe relación inversa y significativa entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada. El coeficiente de correlación rho de Spearman entre ambas variables fue de -0,549 y el valor p fue inferior al nivel de significancia ($p < 0,05$). Esto quiere decir que a medida que aumenta el burnout académico, tiende a disminuir la calidad de los hábitos alimentarios de los estudiantes. El hecho que el burnout académico esté vinculado de manera inversa y significativa con los hábitos alimentarios resalta la necesidad de abordar ambos aspectos en programas de apoyo estudiantil y estrategias de bienestar. En forma similar, en Paraguay (23), se identificó una asociación entre el burnout académico y la adopción de malos hábitos alimentarios en estudiantes de una universidad estatal. Asimismo, un estudio en Corea del Sur (24), encontró que el burnout académico estaba relacionado con hábitos alimentarios poco saludables, especialmente en estudiantes con niveles elevados de estrés percibido, quienes mostraron un aumento en conductas dietéticas poco saludables, como el consumo de comidas preparadas. Por otro lado, en un estudio en Arabia Saudita (25), determinaron la existencia de una relación inversa entre ambas variables, indicando que los estudiantes con altos niveles de estrés académico tendían a consumir más alimentos no saludables en comparación con aquellos con bajos niveles de estrés académico.

Es esencial señalar algunas limitaciones inherentes a este estudio, entre las cuales se destaca la cantidad de participantes y el uso de instrumentos autoadministrados. Estas limitaciones plantean ciertas precauciones al generalizar los hallazgos, ya que la muestra podría no ser representativa y existe la posibilidad de sesgos en la medición de las variables. Por tanto, se recomienda futuras investigaciones multicéntricas que aborden una muestra más diversa y extensa. Asimismo, se sugiere complementar los métodos de recopilación de

datos mediante la inclusión de herramientas como guías de entrevistas, lo que podría fortalecer la objetividad y generalización de los resultados. Estas consideraciones buscan enriquecer la validez y la aplicabilidad de los hallazgos en estudios posteriores.

CONCLUSIONES

El desafío que implica enfrentarse al burnout académico, caracterizado por la agotadora combinación de agotamiento emocional, cinismo hacia las tareas académicas y una sensación de ineficacia, plantea implicancias significativas en el contexto universitario. Este fenómeno no solo afecta la salud mental y el bienestar general de los estudiantes, sino que también influye de manera directa en su rendimiento académico y en la calidad de su experiencia educativa.

En la presente investigación se concluye que existe una relación inversa y significativa entre el burnout académico y los hábitos alimentarios de los estudiantes de una universidad privada. Asimismo, se determinó que los hábitos alimentarios se relacionaban de manera inversa y significativa con las dimensiones agotamiento emocional, cinismo e ineficacia académica. Finalmente, se encontró que las mujeres reportaron mejores hábitos alimentarios que los hombres.

En respuesta a los hallazgos, se proponen recomendaciones integrales para abordar la problemática identificada. Primordialmente, se sugiere la implementación de programas de apoyo psicológico y gestión del estrés, que incluyan servicios de asesoramiento y talleres para mejorar el bienestar emocional de los estudiantes. Asimismo, se aboga por la introducción de programas de educación nutricional para promover decisiones más saludables en la dieta de los estudiantes. Igualmente, se proponen iniciativas para que los estudiantes mejoren la gestión del tiempo, el establecimiento de límites saludables y la promoción de estilos de vida equilibrados como medidas efectivas para mejorar tanto la salud mental como los patrones alimentarios de los estudiantes. Estas recomendaciones convergen en la creación de un entorno universitario más favorable con el

propósito de mejorar la calidad de vida y el rendimiento académico de los estudiantes.

REFERENCIAS

1. Farfán M, Estrada E, Lavilla W, Ulloa N, Calcina D, Meza L, et al. Mental health in the post-pandemic period: Depression, anxiety, and stress in Peruvian university students upon return to face-to-face classes. *Sustainability*. 2023;15(15):11924.
2. García V, Vega Y, Farias B, Améstica L, Aburto R. Factores asociados al burnout académico en estudiantes de internado profesional de Fonoaudiología. *Cienc Trab*. 2018;20(62):84-89.
3. Hillert A, Albrecht A, Voderholzer U. The burnout phenomenon: A résumé after more than 15000 scientific publications. *Front Psychiatry*. 2020;11:519237.
4. Maslach C, Schaufeli W, Leiter M. Job burnout. *Ann Rev Psychol*. 2001;52:397-422.
5. Rahmatpour P, Chehrzad M, Ghanbari A, Sadat-Ebrahimi S. Academic burnout as an educational complication and promotion barrier among undergraduate students: A cross-sectional study. *J Educ Health Promot*. 2019;8:201.
6. Dyrbye L, West C, Satele D, Boone S, Tan L, Sloan J, et al. Burnout among U.S. medical students, residents, and early career physicians relative to the general U.S. population. *Acad Med*. 2014;89(3):443-451.
7. Seperak R, Fernández M, Dominguez S. Prevalence and severity of academic burnout in college students during the COVID-19 pandemic. *Interacciones*. 2021;7:e199.
8. Yu J, Chae S. The mediating effect of resilience on the relationship between the academic burnout and psychological well-being of medical students. *Korean J Med Educ*. 2020;32(1):13-21.
9. Drăghici G, Cazan A. Burnout and maladjustment among employed students. *Front Psychol*. 2022;13:825588.
10. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano J. Burnout: A review of theory and measurement. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(3):1780.
11. Suárez Y, Restrepo D. Recursos personales en el trabajo académico. "Self-Efficacy": una herramienta para la intervención del burnout en universitarios. Bogotá: Ediciones Universidad Cooperativa de Colombia; 2019.
12. Chen S. Academic burnout and its association with cognitive emotion regulation strategies among adolescent girls and boys. *Aggress Violent Behav*. 2021;2021:101698.
13. Rivera C, Briones M, De Jesús A, Toledo Á. Eating habits associated with nutrition-related knowledge among university students enrolled in academic programs related to nutrition and culinary arts in Puerto Rico. *Nutrients*. 2020;12(5):1408.
14. Das B, Evans E. Understanding weight management perceptions in first-year college students using the health belief model. *J Am Coll Health*. 2014;62(7):488-497.
15. Wongprawmas R, Sogari G, Menozzi D, Mora C. Strategies to promote healthy eating among university students: A qualitative study using the nominal group technique. *Front Nutr*. 2022;9:821016.
16. Espeche R, Rojo M. Percepción sobre alimentación y modo de consumo de estudiantes de la asignatura Enseñanza en Enfermería. *Enfermería (Montev.)*. 2021;10(2):145-159.
17. Mamani M, Estrada E, Mamani M, Aguilar R, Jara F, Roque C. Actividad física y hábitos alimentarios en estudiantes universitarios: Un estudio correlacional. *Salud, Ciencia y Tecnología* 2023;3:627.
18. Gazibara T, Kusic D, Popovic A, Pekmezovic T. Eating habits and bodyweights of students of the University of Belgrade, Serbia: A cross-sectional study. *J Health Popul Nutr*. 2013;31(3):330-333.
19. Yun T, Ahmad S, Quee D. Dietary habits and lifestyle practices among university students in Universiti Brunei Darussalam. *Malays J Med Sci*. 2018;25(3):56-66.
20. Cheikh L, Osaili T, Mohamad M, Hashim M, Stojanovska L, Al Daour R, et al. Psychosocial factors affecting dietary habits of university students: A cross-sectional study. *Heliyon*. 2022;8(6):e09768.
21. World Health Organization. Healthy diet. Switzerland: WHO; 2018.
22. Wadden T, Tronieri J, Butryn M. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020;75(2):235-251.
23. Fernández D, Barrios L, Viveros G, Espínola R, González G, Martínez G, et al. Hábitos alimentarios y estrés académico en estudiantes universitarios durante la pandemia del COVID-19, Paraguay 2021. *Rev Chil Nutr*. 2022;49(5):616-624.
24. Choi J. Impact of stress levels on eating behaviors among college students. *Nutrients*. 2020;12(5):1241.
25. Al-Jaber M, Alwehaibi A, Algaeed H, Arafah A, Binsebayel O. Effect of academic stressors on eating habits among medical students in Riyadh, Saudi Arabia. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(2):390-400.
26. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.

BURNOUT ACADÉMICO Y HÁBITOS ALIMENTARIOS

27. Schaufeli W, Salanova M, González V, Bakker A. The measurement of engagement and burnout: A two sample confirmatory factor analytic approach. *J Happiness Stud.* 2002;3:71-92.
28. Estrada E, Farfán M, Lavilla W, Paricahua J, Quispe J. Burnout académico y autoeficacia en estudiantes de Enfermería en el contexto de la pospandemia. *Rev Cubana Enferm.* 2024;40:5831.
29. Vidal F, Vidal M, Huillca H, Gutiérrez E, Castro M, Gómez Y. Hábitos alimentarios y calidad de sueño en universitarios en tiempos de COVID-19, Lima-Perú. *Nutr Clín Diet Hosp.* 2021;41(4):90-97.
30. Estrada E, Gallegos N, Mamani H. Burnout académico en estudiantes universitarios peruanos. *Apunt Univ.* 2021;11(2):48-62.
31. Ghods A, Ebadi A, Sharif H, Allen K, Ali-Abadi T. Academic burnout in nursing students: An explanatory sequential design. *Nursing Open.* 2022;00:1-9.
32. Bolaños N, Rodríguez N. Prevalencia del síndrome de burnout académico en el estudiantado de Enfermería de la Universidad de Costa Rica. *Enferm Actual Costa Rica.* 2016;31:1-19.
33. Kösllich S, Strumann C, Voltmer E. Influence of students' personality on their leisure behaviour choices and moderating effects on their academic efficacy: An exploratory study. *PLoS One.* 2023;18(1):e0280462.
34. Estrada E, Paredes Y, Quispe R, Larico G, Paricahua J. Examining the relationship between academic burnout and the university student's engagement: A cross-sectional study on the return to face-to-face classes. *J Law and Sust Develop.* 2023;11(2):e424.
35. Liu Z, Xie Y, Sun Z, Liu D, Yin H, Shi L. Factors associated with academic burnout and its prevalence among university students: A cross-sectional study. *BMC Med Educ.* 2023;23(1):317.
36. Aco E. Hábitos alimenticios de los estudiantes ingresantes a la Universidad Andina del Cusco 2018: Eating habits of university students of the UAC-2018. *Yachay.* 2019;7(1):334-338.
37. Ordoñez M, Pech G, Peña Y, Carvajal A. Hábitos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios de Yucatán. *South Florida J Develop, Miami.* 2023;4(1):64-77.
38. Shao T, Verma H, Pande B, Costanzo V, Ye W, Cai Y, et al. Physical activity and nutritional influence on immune function: An important strategy to improve immunity and health status. *Front Physiol.* 2021;12:751374.
39. Mardones L, Muñoz M, Esparza J, Troncoso C. Hábitos alimentarios en estudiantes universitarios de la Región de Bío-Bío, Chile, 2017. *Perspect Nut Hum.* 2021;23(1):27-38.
40. Alkazemi D. Gender differences in weight status, dietary habits, and health attitudes among college students in Kuwait: A cross-sectional study. *Nutr Health.* 2019;25(2):75-84.

Comparative efficacy of protected beta-lactam therapies for septic shock treatment

Eficacia comparativa de las terapias con betalactámicos protegidos para el tratamiento del shock séptico

Aneta Królak-Ulińska¹, Oleksandr Dobrovanov²

SUMMARY

Gram-negative bacteria pose a significant threat as primary agents of infection in septic shock, a condition with high mortality rates in intensive care patients. To combat this, chemists develop antibiotic drugs fortified with protective agents, such as carbapenemase inhibitors, to counter bacterial resistance mechanisms. This study aims to evaluate the clinical efficacy of two antibiotic combinations, imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) and piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ), in the treatment of septic shock caused by gram-negative bacteria. Seventeen patients diagnosed with septic shock were divided into Group 1 with IMI/REL and Group 2 with PIP/TAZ. All patients received antishock treatment, renal replacement therapy, and ventilation. Bacteriological detection identified four gram-negative pathogens in biological samples, with further phenotyping and genotyping confirming

resistance mechanisms. Both IMI/REL and PIP/TAZ exhibited notable resistance against Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Metallo-β-lactamases and class D carbapenem hydrolysing oxacillinase were detected in Acinetobacter baumannii. Therapy of IMI/REL and PIP/TAZ proved to be ineffectual in patients afflicted with these strains, leading to fatalities. The study highlights the ineffectiveness of IMI/REL and PIP/TAZ in treating septic shock caused by highly resistant gram-negative bacteria. The results of this study are crucial for guiding future clinical trials and strategic decision-making regarding the use of beta-lactam antibiotics combined with inhibitors.

Keywords: Antishock treatment, Acinetobacter baumannii, antibiotic therapy, genotyping, clinical effectiveness.

RESUMEN

Las bacterias gramnegativas representan una importante amenaza como agentes primarios de infección en el shock séptico, una afección con elevadas tasas de mortalidad en pacientes de cuidados intensivos. Para combatirlo, los químicos desarrollan fármacos antibióticos enriquecidos con agentes protectores, como los inhibidores de la carbapenemasa, para contrarrestar los mecanismos de resistencia bacteriana. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia clínica de dos combinaciones de antibióticos, imipenem/cilastatina/relebactam (IMI/REL) y piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ), en el tratamiento del shock séptico causado por bacterias gramnegativas. Diecisiete pacientes diagnosticados

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.3>

ORCID: 0000-0002-3800-0896¹

ORCID: 0000-0002-9025-9141²

¹Anaesthesiology and Intensive Care Unit, Hospital Węgrów, Węgrów, Poland. E-mail: aneta.k.ulinska@hotmail.com

²A. Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University in Bratislava, Bratislava, Slovak Republic

Recibido: 3 de mayo 2024

Aceptado: 27 de junio 2024

con shock séptico se dividieron en Grupo 1 con IMI y Grupo 2 con PIP/TAZ. Todos los pacientes recibieron tratamiento antishock, terapia renal sustitutiva y ventilación. La detección bacteriológica identificó cuatro patógenos gramnegativos en las muestras biológicas, y la fenotipificación y genotipificaciones posteriores confirmaron los mecanismos de resistencia. Tanto IMI/REL como PIP/TAZ mostraron una notable resistencia frente a Acinetobacter baumannii y Pseudomonas aeruginosa. En Acinetobacter baumannii se detectaron metalo- β -lactamasas y oxacilinasas hidrolizadoras de carbapenemasas de clase D. El tratamiento con IMI/REL y PIP/TAZ se basó en el análisis genotípico. El tratamiento con IMI/REL y PIP/TAZ resultó ineficaz en los pacientes afectados por estas cepas, lo que provocó víctimas mortales. El estudio pone de relieve la ineficacia de la IMI/REL y la PIP/TAZ en el tratamiento del shock séptico causado por bacterias gramnegativas muy resistentes. Los resultados de este estudio son cruciales para orientar futuros ensayos clínicos y la toma de decisiones estratégicas en relación con el uso de antibióticos betalactámicos combinados con inhibidores.

Palabras clave: *Tratamiento antishock, Acinetobacter baumannii, antibioticoterapia, genotipado, eficacia clínica.*

INTRODUCTION

Septic shock continues to be a major global cause of death in Intensive Care Units (ICU), impacting both developed and developing countries. Sepsis is a severe systemic reaction to infection that can result in septic shock and multiple organ failure. The elderly, children, pregnant women, new mothers, and immunocompromised people are most prone to this condition. Most nosocomial bacteria that cause septic shock in intensive care unit patients also show a high level of antibiotic resistance. The purpose of this study is to examine the efficacy of piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) and imipenem/cilastatin/relebactam (IMI/REL) in treating ICU patients with septic shock.

As Piccioni et al. (1) note, the development of septic shock in intensive care patients is still a leading cause of death in many cases, both in developed and developing countries. The risk of sepsis appearing as a complication of the main disease flow is especially high amongst

elderly patients, children, pregnant, parturient, and patients with low immunity status.

Septic shock is caused by one of the types of sepsis. Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction caused by the improper, inadequate reaction of a body to the infection pathogen (2). According to the International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock from 2021 by Evans et al. (3), septic shock is usually characterized by major dysfunctions of blood circulation and cellular metabolism, significantly increasing the odds of the lethal outcome.

A quick Sequential Organ Failure Assessment scale (qSOFA) is recommended to diagnose sepsis and septic shock and evaluate organ dysfunction dynamics. If the qSOFA scale is >2 , then it is recommended to begin the sepsis treatment procedure. The following clinical characteristics are regarded as criteria for qSOFA:

- The Glasgow Coma Scale (evaluation for consciousness dysfunction) is less than 15;
- Systolic blood pressure (SBP) is less than 100 mmHg;
- The breathing rate is higher than 22 inhales per minute.

2-3 points on the qSOFA scale are noted to end up in a lethal outcome in 70 % of cases but only in 24 % of patients with confirmed infection. As such, Perner et al. (4) offer to use other criteria for sepsis and septic shock diagnostics in intensive care:

- body temperature is 38°C and higher or 36°C or lower.
- leucocytosis or leukopenia.
- neutropenia.
- high lactate rates in blood plasma.
- high procalcitonin rates.

Septic complications and bacillaemia are most often caused as a result of intensive care patient infection by nosocomial pathogens. The primary peculiarity of these pathogens is their complete or partial resistance to antibiotics. According to Di Franco et al. (5), four types of

gram-negative bacteria are primarily responsible for the development of septic shock, these are *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Acinetobacter species* (*A. species*), and the *Pseudomonas aeruginosae* (*P. aeruginosae*). The carbapenemase resistance mechanism formation of these microorganisms has been thoroughly researched. Genes that code the carbapenemase are on the mobile genetic elements alongside other genes, which form resistance to different antibiotics (6). Idowu et al. (7) note that it is due to this that the gram-negative bacteria develop multi-resistance to all β -lactam antibiotics.

The latest antimicrobial surveillance report for the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) (8) found a trend of rising carbapenem resistance across Europe. This tendency, according to Nowaczyk et al. (9), was observed with *K. pneumoniae*, for which the proportion of invasive isolates was 8.2 % in 2020 compared to 2.1 % in 2016, and *Acinetobacter species* – 78.2 % in 2020 compared to 66 % in 2016. Dhaese et al. (10) recommend bacteriological examination of ICU patient samples for the differential diagnosis of sepsis and individual selection of antibiotic therapy. However, implementing traditional cultural methods takes 1-2 days (11). Determining antigens using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method and the pathogen's genetic material using polymerase chain reaction (PCR) takes several hours (12).

An analytical study of Strich et al. (13) proves that every hour of delaying septic shock antibiotic therapy increases the chances for the lethal outcome proportionately. In these cases, ICU doctors are forced to prescribe antimicrobial medications empirically based on their experience and intuition (14). Modern pharmaceuticals offer combined protected antibiotic medications, which include beta-lactam and bacterial beta-lactamase inhibitors. In their analysis, Veiga and Paiva (15) highlight relebactam (REL) and tazobactam as microorganism ferment inhibitors currently widely used.

This study's main objective is to assess the efficacy of two inhibitor-protected beta-lactams in treating septic shock in ICU patients: IMI/REL and PIP/TAZ. Research tasks were developed:

- to provide insight into the effectiveness of the antibiotics against nosocomial infections, which are often caused by multi-resistant gram-negative bacteria like *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter species*, and *Pseudomonas aeruginosa*.
- to Analyse the resistance patterns of the bacteria producing septic shock is another crucial goal of the research.
- to assess parameters including death rates, incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute renal failure (ARF), and the overall efficacy of anti-shock therapy.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective, uncontrolled, non-randomized, observational study in the ICU at the University Hospital in Krakow, Poland. The institution's ethics committee approved the protocol. Each patient or their relative signed an informed consent form to participate.

At the preparatory stage, the study included 17 patients with septic shock who were treated during 2021-2022 in the ICU. The exclusion criteria were age less than 18 years, pregnancy or lactation, previous use of any of the prescribed drugs, allergy to any of the components of these drugs, meningitis or cystic fibrosis, inability to sign informed consent or absence of relatives, dementia, participation in clinical trials in the previous six months.

The stage of material collection and observation was concluded 96 hours from the estimated moment of septic shock development after the patient's admission to the ICU. Demographic characteristics were collected: age, gender, weight, body mass index, comorbidities, main disease, and treatment methods for the main disease.

Patients were randomly divided into two groups: group 1 received IMI/REL (n=9), and group 2 received PIP/TAZ (n=8). Moreover, all patients underwent appropriate anti-shock therapy, which included noradrenaline preparations and infusions of crystalloid and albumin solutions. ARDS was diagnosed among five patients, because of which artificial lung

COMPARATIVE EFFICACY OF PROTECTED BETA-LACTAM THERAPIES

ventilation was employed. Among seven patients, symptoms of ARF were found, in connection with which they were prescribed renal replacement therapy (RRT), which is a procedure of venous hemofiltration. Also, at this stage, data on the number of lethal and positive outcomes of the septic shock treatment and the causes of mortality was collected.

Initial IMI/REL infusion was administered each 6 hours with 500 mg of imipenem/cilastatin (IMI) and 250 mg of the REL for patients with normal creatinine clearance. PIP/TAZ infusion was administered at 4.5 g piperacillin and 0.5 g of tazobactam every 6 hours with lengthy infusions for 3-4 hours. Henderson et al. (16) have published the clinical test results, again proving the need for the medication dose estimation to overcome minimum inhibiting concentration (MIC) in blood four times.

Biomaterial was taken from all patients for a general blood test and the study of the lactate level, procalcitonin, and creatinine clearance. Determination of MIC, sensitivity, and antibiotic resistance of infectious pathogens was carried out by unified cultural and disk diffusion methods and using E-tests in fresh cultures of isolates (17).

For phenotyping, the CarbaNP test was used with various modifications. Genotyping of multidrug-resistant isolates was performed using real-time multiplex PCR.

At the statistical processing stage of the material, the STATISTICA 10.0 program by StatSoft was used. For each quantitative indicator, the median and the interquartile range were determined.

RESULTS

Most of those examined were males over 60 who were transferred to the ICU after surgery (Table 1). The causes of surgery were cardiovascular pathologies, injuries of soft tissues and organs of the chest, and cirrhosis of the liver. The most common comorbidities were type II diabetes mellitus (in 3 patients, 18 %) and alcoholism (in 2 patients, 12 %). Only one patient from the research basis (6 %) has a body mass index (BMI) corresponding to the normal body weight. Among eight patients (47 %), BMI varied from 25 to 29, indicating excessive weight, while among the remaining eight patients (47 %), BMI

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients

Characteristic	n, (%) or median (interquartile diapason)	
	Group 1, (IMI/REL), n=9	Group 2, (PIP/TAZ) n=8
Males	6 (67)	6 (75)
Age, years	66 (54-70)	71 (62-79)
Weight, kg	91 (81-95)	88 (74-104)
Body Mass Index	29 (26-31)	30 (26-31)
qSOFA	3 (2-3)	3 (2-3)
Lactate, mmol/L	3.1 (2.8-4.1)	3.6 (3.3-4.0)
Procalcitonin, ng/mL	21.4 (9.7-55.1)	31.9 (11.6-57.8)
Bacillaemia	4 (44.44)	4 (50)
ARDS	3 (33.33)	2 (25)
Acute Kidney Failure (AKF)	3 (33.33)	4 (50)
Lethal outcome	5 (55)	4 (50)

ranged from 30 to 33, typical for grade I obesity.

During observation in the ICU, all examined patients showed an increase in plasma lactate level

by 1.5-2 times compared with the norm (0.5-2.2 μmol/L). The median content of procalcitonin in group 1 was 21.4 ng/mL, 40 times higher than the normal value (<0.5 ng/mL). In Group 2, the

median value was 60 times higher than normal, equalling 31.9 ng/mL.

The septic shock diagnosis was established using the qSOFA scale: among 16 patients; there was a sharp decrease in SBP to 65-70 mmHg, 15 patients had an increase in respiratory rate, 12 patients had a Glasgow Coma Scale score of fewer than 15 points. The most common complications were ARDS and ARF.

All patients with acute respiratory distress syndrome underwent mechanical ventilation. Mild ARDS was diagnosed among three patients, and non-invasive mechanical ventilation was employed as respiratory therapy. Among two patients, ARDS of moderate severity was noted, and the value of the PaO₂/FiO₂ oxygenation index was approximately 150 mmHg. Invasive mechanical ventilation with lung protection, including the prone position for at least 16 hours, was performed for those patients. The target tidal volume was 6-8 mL/kg of body weight. In approximately half of the patients, bacillaemia was found.

The formation of acute renal failure was evaluated by the level of creatinine in the

blood serum and the glomerular filtration rate (creatinine clearance) in the first few hours after the expected development of septic shock (Table 2). AKF was diagnosed among three patients in Group 1. Among them, the median creatinine content exceeded the normal values by more than three times, while the creatinine clearance decreased almost twice. In group 2, acute renal failure was diagnosed among four patients. The creatinine concentration in these patients was also three times higher than normal, and the clearance fell by two times; among one patient in Group 1 and 2 patients in Group 2, acute renal failure developed against the background of ARDS. In Group 1, the patient had ARDS of moderate severity; in Group 2, 1 patient had moderate severity, and one patient had mild severity. All patients with acute renal failure were prescribed RRT, a procedure of venous hemofiltration. Since 6 out of 7 examined patients had elevated body mass index values, they underwent prolonged high-volume hemofiltration for 48 hours, with a 50 mL/kg/h filtration dose. Alongside RRT, for patients in Group 1, the antibiotic IMI/REL concentration was reduced to 400 mg of IMI and 200 mg of REL due to confirmed nephrotoxicity.

Table 2

Evaluation of kidney functionality amongst patients with septic shock development (median, (interquartile diapason))

Group 1, (IMI/REL), n=9				Group 2, (PIP/TAZ) n=8			
AKF is absent, n=6 (66.66 %)		AKF is present, n=3A (33.33 %)		KF is absent, n=4 (50 %)		AKF is present, n=4 (50 %)	
Creatinine, mmol/L	Creatinine clearance, mL/min	Creatinine, mmol/L mL/min	Creatinine clearance, mL/min	Creatinine, mmol/L mL/min	Creatinine clearance, mL/min	Creatinine, mmol/L mL/min	Creatinine clearance, mL/min
78 (75-81)	116 (106-120)	266 (241-275)	60 (55-62)	77 (71.5-81)	111 (94-123.5)	270 (257-285)	51.5 (49-57)

Biomaterial was collected for bacteriological studies before initiating antibiotic therapy in patients of both groups. Since delaying antibiotic therapy substantially increases the likelihood of death, IMI/REL or PIP/TAZ infusions were started as soon as the diagnosis of septic shock was made.

Nosocomial infections were found among all examined patients. More than one infectious agent was present among four patients in Group 1 and three patients in Group 2 (Table 3). Gram-negative bacteria predominated in the spectrum of pathogens. One type of gram-positive bacteria was present in patients in Group 1 and

COMPARATIVE EFFICACY OF PROTECTED BETA-LACTAM THERAPIES

Group 2. The identification of *Pseudomonas aeruginosae* and *Acinetobacter baumannii* in purulent tracheobronchial secretions in patients undergoing mechanical ventilation indicated the development of ventilator-associated pneumonia. After abdominal surgery, *Escherichia coli* was isolated in 1 patient, and *Klebsiella pneumoniae*

was isolated in 1 patient, which confirms the development of intra-abdominal infection. In patients with *Bacillaemia*, *Klebsiella pneumoniae* was observed in 4 cases, *Escherichia coli* in two instances, and *Acinetobacter* in 2 cases, further aggravating the severity of the condition.

Table 3

The spectrum of invasive isolates among patients with septic shock

Pathogen	Group 1, (IMI/REL), n=9	Group 2, (IMI/REL) n=8
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> , n (%)	2 (22.2)	2 (25)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i> , n (%)	1 (11.15)	1 (12.5)
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i> , n (%)	3 (33.3)	2 (25)
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	2 (22.2)	2 (25)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n (%)	-	1 (12.5)
<i>Staphylococcus aureus</i> , n (%)	1 (11.15)	-

In the work by Matuschek et al. (18) testing of detected infectious agents was under the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines. Serial dilution MIC values were used to determine breakpoint cut-off points for wild-type organisms (organisms without phenotypically detectable resistance) and to calculate sensitivity. The MIC for IMI/REL ranged from 0.125 mg/L for *Staphylococcus aureus* to 2 mg/L for *Pseudomonas aeruginosae*. In the case of PIP/TAZ, breakpoint cut-off points for the *Acinetobacter baumannii* were not defined, and the disk diffusion method according to Clinical & Laboratory Standards Institute (19) standards with a PIP/TAZ content per disk of 100 µg was used to study resistance. For other pathogens, the PIP/TAZ MIC ranged from 0.064 mg/L for *Streptococcus pneumoniae* to 16 mg/L for *Pseudomonas aeruginosae*.

A. baumannii strain with high resistance to the first-generation antibiotics, the protected imipenem, and to the comparative medication, as well as to the inhibitor-protected piperacillin and the amoxicillin/clavulanate and the ceftriaxone (Table 4). Notably, high resistance to β-lactams was prominent in the invasive *P. aeruginosae*

isolates. The acquired data allowed us to conclude that the presence of multidrug resistance (MDR) in *Acinetobacterium* and *Pseudomonas aeruginosa*, the pathogens of nosocomial infections, was present amongst the examined patients with septic shock. On the contrary, high sensitivity to the studied combined antibiotic medications was prominent for *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Streptococcus pneumoniae* (20). Those were present in Group 1.

Based on acquired data, the carbapenemase production for the multiresistant strains *P. aeruginosae* and *A. baumannii* was suggested. Phenotypic research of invasive isolates was carried out to determine what type of β-lactamase they produce. Since the studied strains, during the evaluation of antibiotic resistance, have shown insensitivity to amoxicillin/clavulanate, phenotyping of extended-spectrum β-lactamase (ESBL) was not performed. Additional bacterial enzyme detection was employed using a modified Carba NP II test with specific inhibition. As such, the use of tazobactam in the test made it possible to assess the activity of class A β-lactamases, KRS-type, and the use of EDTA allowed the assessment of the activity of metallo-β-lactamases (MBL).

Table 4

Antibiotic resistance of invasive isolates among patients with septic shock

Pathogen		<i>P.</i> <i>aeruginosae</i>	<i>A.</i> <i>baumannii</i>	<i>E.</i> <i>coli</i>	<i>K.</i> <i>pneumoniae</i>	<i>S.</i> <i>aureus</i>	<i>S.</i> <i>pneumoniae</i>
Group 1, (IMI/REL), n=9	Sensitivity (S), %	51	6.5	96	90	97	98
	Intermediate resistance (I), %	19	10.5	4	2.5	3	2
	Resistance (R), %	30	83	0	7.5	0	0
Group 2, (PIP/TAZ) n=8	Sensitivity (S), %	45.5	10	97	89	97	97.5
	Intermediate resistance (I), %	22	9.5	3	2	3	2.5
	Resistance (R), %	32.5	80.5	0	9	0	0

As a result, the production of two enzyme types, bovine and MBL, was confirmed in the analysed *P. aeruginosae* strains (21).

During the analysis of *A. baumannii*, the CarbAcineto NP test, specially designed for the phenotyping of this pathogen, was used. As such, the production of OXA-23-like carbapenemase was noted in the analysed isolates. All detected strains were analysed to identify the genes that cause ferment synthesis. Amongst 3 (43 %) studied strains of *Acinetobacterium*, two families of genes encoding different series of enzymes were found. Genotyping indicated the presence of the *OXA-23-like* gene, which causes the synthesis of carbapenem-hydrolysing class D oxacillinase and *Verona integron-encoded metallo-beta-lactamases* (VIM-1), encoding metallo- β -lactamases. In 2 cases, only *OXA-23-like* genes were identified, in one case, the *VIM-1* gene, and in another, the *IMP-1* gene responsible for imipenemase synthesis.

During the genotyping of the *P. aeruginosa*, 3 (30 %) strains had *IMP-1* gene, while in 2 other cases, a *VIM-1* gene was found. The fatal outcomes in both groups after 96 hours of observation were approximately the same, about 50 % of cases. Among patients with septic shock complicated by ventilator-associated pneumonia, the mortality rate was 40 % (2 patients). Among patients with acute renal failure, despite ongoing RRT, the mortality rate was 29 % (2 patients). Among five examined patients, the development of multiple organ failure syndromes (MOS) was

noted, which resulted in a fatal outcome (22). All of the examined patients had cardiovascular insufficiency. In 1 patient, it was accompanied by liver failure. In another patient, bowel dysfunction progressed. Among 3 cases, there was severe cerebral dysfunction and the occurrence of secondary cerebral disorders. Among 7 cases of lethal outcomes in patients, strains of multiresistant *Acinetobacter baumannii* were detected, and in two instances – *Pseudomonas aeruginosae*.

An attempt to evaluate the benefits of prescribing these antibiotics to ICU patients was concluded. Patients were randomly divided into two groups, while randomization and blind placebo control were not carried out. The obtained clinical and demographic characteristics of the patients indicated that the formation of two homogeneous groups in terms of age, sex, laboratory parameters, and severity of the condition was achieved. It should also be noted that all patients received adequate anti-shock therapy, which included crystalloid, albumin solution, preparations of norepinephrine, dobutamine, and hydrocortisone infusions following individual prescribed needs.

A study examining patients with advanced age, multiple health issues, and varying degrees of obesity found that only one patient had a normal BMI. All patients exhibited elevated plasma lactate levels and higher procalcitonin levels, indicating severe infections and septic shock. Common complications included ARDS

and ARF. Mechanical ventilation was necessary for all patients with ARDS, and bacillaemia was detected in about half of the patients. RRT was administered to all patients with ARF, highlighting the critical nature of renal support. Bacterial studies revealed the presence of nosocomial infections in all patients, with gram-negative bacteria, particularly *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, associated with ventilator-associated pneumonia and intra-abdominal infections. Antibiotic resistance profiling showed that *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* exhibited high resistance to several antibiotics, while *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae* showed high sensitivity to the combined antibiotic medications studied. Despite aggressive treatments, the mortality rate remained high, with septic shock complicated by ventilator-associated pneumonia or multiple organ failure being particularly vulnerable.

DISCUSSION

Inhibitor-protected beta-lactams are widely used in modern clinical practice. According to the recommendations of the European Society for Clinical Microbiology for the treatment of nosocomial infections, compiled by Paul et al. (23), it is offered to use the combination of IMI/REL or PIP/TAZ medications. According to Heo (24), these medications have shown high efficacy against the main pathogens of nosocomial infections – gram-negative bacteria *in vitro*. However, the success of their clinical use in treating severe infectious diseases such as sepsis and septic shock remains insufficiently studied.

Changes in the level of procalcitonin in the blood are an independent prognostic marker for developing sepsis and septic shock. The conclusions of Hu and Zhang (25) confirm that an increase in the content of the marker above ten ng/mL indicates not only a severe case of septic shock but also a high probability of developing complications, including acute renal failure. Among the patients of the current research, the values of the median concentration of procalcitonin from 21.4 ng/mL to 31.9 ng/mL were observed, which is 2 and 3 times higher than the prognosis value.

As RRT, a venous hemofiltration procedure was prescribed with increased serum creatinine by more than three times and a simultaneous decrease in glomerular filtration rate. Bacteriological examination revealed *E. coli* in the urine of 4 patients and the blood of 2 patients. The high sensitivity of this pathogen to the analysed drugs and the rapid initiation of treatment had a positive effect on the outcome of patients with septic shock complicated by acute renal failure. Mortality was 29 %, which correlates with data from other studies, such as Fish et al. (26). Fatal outcomes were observed in patients with confirmed *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* with a high level of polyresistance.

Another common complication during septic shock is acute respiratory distress syndrome. The presence of ARDS is one of the risk factors for the development of ventilator-associated pneumonia (VAP). In the case of this study, VAP was induced by multiresistant strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosae*. The pronounced resistance of pathogens to the studied antimicrobial drugs led to a lethal outcome among two patients with VAP. According to Guillaumet et al. (27), the reason for the development of polyresistance in *Pseudomonas aeruginosa* and acinetobacteria, which results in high mortality in patients with bacterial pneumonia, may be inadequate antibiotic therapy at the initial stages of the disease. However, patients who had previously taken the studied drugs (the IMI/REL and PIP/TAZ) were not included in the research.

As a result of MDR-type infectious pathogens phenotyping, the production of class A and MVL-type β -lactamases in *P. aeruginosae*, and OXA-23-like type carbapenemase in *A. baumannii* was confirmed. According to Tamma and Simner (28), currently used methods for β -lactamase phenotyping production in *Acinetobacterium* have several significant drawbacks, including unsatisfactory sensitivity and specificity, in the test used in the latter study. Therefore, the authors of the second study decided to perform the genotyping procedure for isolated invasive isolates.

The procedure resulted in the detection of genes that cause the synthesis of metallo- β -lactamases in *P. aeruginosae*. An even greater diversity emerged due to the genotyping of *A. baumannii*.

Some of its strains have demonstrated the ability to synthesize both metallo- β -lactamases and oxacillinases simultaneously. A pharmaceutical review by Mansour et al. (29) describes IMI/REL as a combination drug containing imipenem, an antibiotic of the β -lactam group, cilastatin, an inhibitor of dehydropeptidase-I in the kidneys, and REL, an inhibitor of class A and C bacterial β -lactamases. A decrease in the activity of imipenem metabolism in the kidneys prolongs the duration of its action. Lob et al. (30) studied the inhibitory effect of relbactam *in vitro* and *in vivo* and showed that it is ineffective against metallo- β -lactamases and oxacillinases. However, the genes of just these enzymes were discovered during the genotyping of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosae*.

García-Fernández et al. (31) conducted a multicenter sensitivity assessment of *P. aeruginosae* and *A. baumannii* to the combined reference medication PIP/TAZ, which contains a semi-synthetic ureidopenicillin, piperacillin, and several types of β -lactamase inhibitor, tazobactam. It is known that tazobactam exhibits high activity against class A β -lactamases and class D metallo- β -lactamases. However, Lukić-Grlić et al. (32), who have investigated strains of bacteria producing carbapenem-hydrolyzing class D oxacillinases, have not confirmed PIP/TAZ activity *in vivo*. During the genotyping of *Acinetobacter baumannii* strains, genes encoding these enzymes were identified in 5 cases.

Coyne et al. (33) attribute the high resistance of *A. baumannii* to protected carbapenems attributed to additional manifestations of resistance, such as the activation of genes encoding efflux pumps. Among them, the expression of genes of the superfamily of RND pump proteins plays the greatest role since they can pump antibiotics through the microorganism's internal and external membranes. In a review by Lambden et al. (34), it is noted that high mortality due to septic shock remains one of the main problems in the management of patients in intensive care units. The rapid development of multiple organ failure syndrome (MOS) in immunocompromised patients is still ahead of the ability of physicians to counteract such consequences. During the analysis of causes of MOS in the patients, attention was drawn to the fact that cerebral disorders (3 cases, 30 %) are in second place in

frequency after the development of cardiovascular insufficiency (5 patients, 50 %). According to Quinton et al. (35), high doses of PIP/TAZ in the blood of patients can lead to neurological complications among patients with septic shock due to the proven toxicity of this medication. The results do not allow us to either confirm or refute this conclusion since the examined patients had impaired consciousness according to the Glasgow Coma Scale even before the start of antibiotic therapy.

The main challenge for septic shock antibiotic therapy, caused by the nosocomial infection, remains the multi-resistance of *Acinetobacter baumannii* (36). Mutations in the genome leading to reduced or increased gene expression, as well as the ability for horizontal gene transfer, provide *A. baumannii* the ability to synthesize β -lactamases, metallo- β -lactamases, and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL), plasmid-mediated *AmpC* beta-lactamases, carbapenem-hydrolyzing class D oxacillinases. In their review, Bonnin et al. (37) note that such a variety of enzymes leads to the formation of pathogen resistance to aminoglycosides, broad-spectrum cephalosporins, carbapenems, tigecycline, and colistin, which are antibiotics of last resort.

In the current research, an attempt to evaluate the benefits of prescribing these antibiotics to ICU patients was concluded. Patients were randomly divided into two groups, while randomization and blind placebo control were not carried out. The obtained clinical and demographic characteristics of the patients indicated that the formation of two homogeneous groups in terms of age, sex, laboratory parameters, and severity of the condition was achieved. Accordingly, it is quite reasonable to compare the effectiveness of antibiotics in patients in these groups. It should also be noted that all patients received adequate anti-shock therapy, which included crystalloid, albumin solution, preparations of norepinephrine, dobutamine, and hydrocortisone infusions following individual prescribed needs.

Unfortunately, the number of resistant strains of microorganisms producing carbapenemase, which are not inhibited by employment medications, is increasing worldwide. The growing popularity of medical tourism and

the uncontrolled use of antibiotics in some countries explains this phenomenon. To provide more conclusive findings, future studies should concentrate on the therapeutic effectiveness of these antibiotics in bigger, controlled trials. To overcome MDR pathogen resistance, different medicines and combinations must be investigated. Furthermore, improving results may be possible by developing specific therapies and comprehending the genetic underpinnings behind resistance. Along with methods to slow the development of MDR pathogens, more research should be done on the role that early and sufficient antibiotic treatment plays in preventing the formation of MDR pathogens.

CONCLUSIONS

The number of positive clinical and microbiological responses in groups 1 and 2 did not differ significantly and amounted to 45 % (4 outcomes) and 50 % (4 outcomes), respectively. Therefore, the data of this research do not support the benefit of IMI/REL or PIP/TAZ in patients with septic shock in the ICU. Inhibitor-protected beta-lactams showed high efficacy in the treatment of sepsis caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, moderate efficacy against *Pseudomonas aeruginosae*, and insignificant efficacy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. As some patients had more than one MDR-type infectious agent, IMI/REL and PIP/TAZ did not produce a positive result in such cases.

The pronounced resistance of *P. aeruginosae* to the IMI/REL medications is caused by the presence of a phenotype in it, characterized by the production of metallo- β -lactamases, which are not inhibited by relbactam. Tazobactam, which is part of PIP/TAZ, is effective against these enzymes. A higher degree of a positive outcome in group 2 was expected, yet among some patients of this group, alongside the multidrug-resistant strain of *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii* MDR-type was detected. A feature of the genotype of the established strain was the existence of *OXA-23-like* genes for carbapenem-hydrolyzing class D oxacillinases. Tazobactam is not an inhibitor for this type of bacterial enzyme; therefore, in patients with confirmed

A. baumannii, the administration of PIP/TAZ did not achieve the desired results.

The problem of early detection of infectious pathogens in patients with septic shock is currently of substantial actuality. Modern genotyping methods using real-time multiplex PCR enable a detailed characterization of the causes of multi-resistance in the identified strains. Proper provision of such information would allow the anesthesiologist-resuscitator to prescribe antibiotic therapy not empirically but purposefully, considering the characteristics of the detected microorganisms.

Multi-resistance strains of nosocomial infections are still one of the primary causes of lethal outcomes during sepsis. Employment of protected beta-lactams only partially solves the problem.

The study has several limitations that impact the generalizability and robustness of its findings. Firstly, the research was retrospective, uncontrolled, and non-randomized, which inherently introduces biases and limits the ability to establish causal relationships. Additionally, the sample size was relatively small, with only 17 patients included in the study. Consequently, the conclusions drawn from this study may not be applicable to all patients in different settings or with varying underlying conditions. The lack of detailed information on factors such as the severity of comorbid conditions, variations in the implementation of anti-shock therapies, and differences in ICU care practices makes it difficult to attribute differences in outcomes solely to the antibiotics used.

REFERENCES

1. Piccioni A, Saviano A, Cicchinelli S, Valletta F, Santoro MC, de Cunzio T, et al. Proadrenomedullin in sepsis and septic shock: A role in the emergency department. *Med.* 2021;57(9):1-7.
2. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:417-427.
3. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247.

4. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: Frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1958-1969.
5. Di Franco S, Alfieri A, Pace MC, Sansone P, Pota V, Fittipaldi C, et al. Bloodstream infections from MDR bacteria. *Life.* 2021;11(6):1-20.
6. Zahrychuk O, Zahrychuk O, Bilyk Ya, Fedoniuk L. Spread of antibiotic-resistant microorganisms and mechanisms of their transmission from animal to human. *Bull Med Biol Res.* 2023;16(2):67-77.
7. Idowu T, Ammeter D, Brizuela M, Jackson G, Alam S, Schweizer F. Overcoming β -Lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa* using non-canonical tobramycin-based antibiotic adjuvants. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020;30(21):127575.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
9. Nowaczyk B, Glaza C, Lorenz M. Lekooporność bakterii w aspekcie profilaktyki zakażeń szpitalnych (Bacterial drug resistance in the aspect of prevention of hospital infections). *Hygeia Public Health.* 2018;53(2):140-148.
10. Dhaese S, Van Vooren S, Boelens J, De Waele J. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(1):1155-1164.
11. Ivashko M, Burmei S, Yusko L, Chaikovska T, Boyko N. Microbiological diagnostics: From traditional to molecular genetic methods: A literature review. *Bull Med Biol Res.* 2023;5(4):34-41.
12. Maltsev D. A comparative study of valaciclovir, valganciclovir, and artesunate efficacy in reactivated HHV-6 and HHV-7 infections associated with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Microbiol Immunol.* 2022;66(4):193-199.
13. Strich JR, Heil EL, Masur H. Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. *J Infect Dis.* 2021;222(2):119-131.
14. Tyliszczak B, Drabczyk A, Kudłacik-Kramarczyk S, Grabowska B, Kędzierska M. Physicochemical properties and cytotoxicity of hydrogels based on Beetosan[®] containing sage and bee pollen. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(4):709-712.
15. Veiga RP, Paiva JA. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care.* 2018;22(1):233.
16. Henderson A, Paterson DL, Chatfield MD, Tambyah PA, Lye DC. Association between minimum inhibitory concentration, beta-lactamase genes and mortality for patients treated with Piperacillin/Tazobactam or Meropenem from the MERINO study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):3842-3850.
17. Schapovalova O, Gorlova A, de Munter J, Sheveleva E, Eroshkin M, Gorbunov N, et al. Immunomodulatory effects of new phytotherapy on human macrophages and TLR4- and TLR7/8-mediated viral-like inflammation in mice. *Front Med.* 2022;9:952977.
18. Matuschek E, Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):255-266.
19. Clinical & Laboratory Standards Institute. 2024. CLSI M15: Piperacillin-tazobactam breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa*.
20. Zhakupova AA, Biyashev KB, Biyashev BK, Ermagambetova SE, Nurgozhayeva GM. Performance test of the drug "Enterocol". *J Pharm Sci Res.* 2017;9(10):1941-1942.
21. Zaporozhan SY, Fira DB, Pokryshko OV. Antibacterial therapy for patients with burn injuries. *International J Med Res.* 2022;8(1):18-24.
22. Ivashchuk L, Pizhitsky I. Characteristic features of multiple organ failure in cases of peritoneal sepsis. *Int J Med Res.* 2017;3(2):25-29.
23. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547.
24. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A review in gram-negative bacterial infections. *Drugs.* 2021;81(3):377-388.
25. Hu Q, Zhang Y. Association between admission serum procalcitonin and the occurrence of acute kidney injury in patients with septic shock: A retrospective cohort study. *Sci Prog.* 2021;104(3):1-13.
26. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2421-2428.
27. Guillamet CV, Vazquez R, Noe J, Micek ST, Kollef MH. A cohort study of bacteremic pneumonia the importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine.* 2016;95(35).
28. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):1-13.

COMPARATIVE EFFICACY OF PROTECTED BETA-LACTAM THERAPIES

29. Mansour H, Ouweini AEL, Chahine EB, Karaoui LR. Imipenem/cilastatin/relebactam: A new carbapenem β -lactamase inhibitor combination. *Am J Health-Syst Pharm.* 2021;78(8):674-683.
30. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. Activity of imipenem/relebactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* in Europe: SMART 2015-2017. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(8):2284-2288.
31. García-Fernández S, Bala Y, Armstrong T, García-Castillo M, Burnham CAD, Wallace MA, et al. Multicenter evaluation of the new etest gradient diffusion method for piperacillin-tazobactam susceptibility testing of enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* complex. *J Clin Microbiol.* 2020;58(2):1-9.
32. Lukić-Grlić A, Kos M, Žižek M, Luxner J, Grisold A, Zarfel G, et al. Emergence of Carbapenem-Hydrolyzing Oxacillinases in *Acinetobacter baumannii* in Children from Croatia. *Chemotherapy.* 2019;64(4):167-172.
33. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter spp.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(3):947-953.
34. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score – Development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care.* 2019;23(1):1-9.
35. Quinton MC, Bodeau S, Kontar L, Zerbib Y, Maizel J, Slama M, et al. Neurotoxic concentration of piperacillin during continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(9):1-6.
36. Nazarchuk O, Dmyrtriiev 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.
37. Bonnin RA, Nordmann P, Poirel L. Screening and deciphering antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii*: State of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(6):571-583.

Factores de Hospitalización por Varicela en Montería-Colombia 2016-2023

Varicella hospitalization factors in Monteria-Colombia 2016-2023

Jaime Lorduy Gómez¹, Jhon Jairo Pereira Guzmán², Sebastián de Jesús Acosta Tovar³, Diego Alejandro Hernández Acosta⁴, Margarita Valeria Parra Vergara⁵, Melissa Herrera Zarate⁶, Sebastián Peláez Echeverría⁷, Norka Elena Márquez-Blanco⁸, Luzana Galván-Bertel⁹

RESUMEN

Introducción: La varicela es una enfermedad contagiosa que afecta tanto a niños como a adultos, puede generar complicaciones que llevan a la hospitalización. En Colombia la hospitalización por varicela es baja y va relacionada con complicaciones como sobreinfección bacteriana, alteraciones neurológicas, hematológicas y respiratorias. **Objetivo:** Determinar los factores que inciden en la hospitalización en pacientes con varicela de la ciudad de Montería, Colombia durante el período 2016-2023. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo con una muestra poblacional de 6 949 pacientes entre marzo de 2016 y marzo de

2023. Se aportan datos de la ficha epidemiológica del municipio. Para el análisis univariado y bivariado se utilizó el programa estadístico SPSS V25.

Resultados: En los pacientes que presentan infección por el virus de varicela-zoster se evidencia un mayor riesgo de hospitalización en adultos ($p=0,000001$) o adultos mayores ($p=0,000001$), que viven en zonas rurales ($p=0,000001$), afiliados al régimen subsidiado ($p=0,000001$), desplazados ($p=0,000001$) o discapacitados ($p=0,011$) que consultan después de la segunda semana de iniciados los síntomas ($p=0,009$). **Conclusión:** Las condiciones que favorecen la hospitalización por varicela se relacionan con las características de vulnerabilidad de las poblaciones y la dificultad que enfrentan para la atención oportuna en salud.

Palabras clave: Infección por el Virus de la Varicela-Zóster, hospitalización, atención al paciente, factores de riesgo, infecciones, inmunización.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.4>

¹Bacteriólogo, Especialista en Microbiología Clínica, Msc Epidemiología. Docente Universidad Libre Seccional Barranquilla. Correo electrónico: jaimea.lorduyg@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8941-5592>

²Odontólogo, Msc en Epidemiología. Secretaria de Salud de Montería. Correo electrónico: pereira_jhon@yahoo.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6561-6795>

³Médico en formación Universidad libre seccional Barranquilla, correo electrónico: sebastiand-acostat@unilibre.edu.co Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-1534-3088>

⁴Médico en formación Universidad Libre seccional Barranquilla, correo electrónico: diego-hernandez@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2108-0139>

⁵Médico en formación Universidad Libre Seccional Barranquilla, correo electrónico: margaritav-parrav@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7450-9401>

⁶Médico en formación Universidad Libre Seccional Barranquilla, correo electrónico: melissai-herrera@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4529-4430>

⁷Médico en formación Universidad Libre seccional Barranquilla, correo electrónico: sebastian-pelaez@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0508-7853>

⁸Instrumentadora Quirúrgica. Especialista en Gerencia en Calidad y Auditoría en Servicios de Salud. Msc. en Gestión y Desarrollo de Empresas Sociales. Msc. en Administración. Directora del programa Instrumentación Quirúrgica Universidad Libre Correo: norka.marquezb@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0146-6721>

⁹Instrumentadora Quirúrgica. Universidad Libre Seccional Barranquilla, correo electrónico: luzanam-galvanb@unilibre.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0269-8128>

Recibido: 8 de abril 2024
Aceptado: 6 de junio 2024

Autor de Correspondencia:

Jaime Lorduy Gómez. E-mail: jaimea.lorduyg@unilibre.edu.co

SUMMARY

Introduction: *Varicella (chickenpox) is a contagious disease that affects both children and adults; it can generate complications that lead to hospitalization. In Colombia, hospitalization for varicella is low and is related to complications such as bacterial superinfection and neurological, hematological, and respiratory alterations. Objective:* To determine the factors that affect hospitalization in patients with chickenpox in Monteria, Colombia, from 2016-2023. **Materials and Methods:** *Retrospective cross-sectional descriptive study with a population-based sample of 6949 patients between March 2016 and March 2023. Data from the municipality's epidemiological record are provided. SPSS V25 statistical software was used for univariate and bivariate analysis. Results:* In patients with varicella-zoster virus infection, there is a higher risk of hospitalization in adult patients ($p=0.000001$) or older adults ($p=0.000001$) living in rural areas ($p=0.000001$) affiliated with the subsidized regime ($p=0.00001$), displaced ($p=0.000001$) or disabled ($p=0.011$) who consult after the second week of symptom onset ($p=0.009$). **Conclusion:** *The conditions that favor hospitalization for chickenpox are related to the vulnerability characteristics of the populations and the difficulty they face in timely health care.*

Keywords: *Varicella Zoster virus infection, hospitalization, Varicella (chickenpox), patient care, risk factor, infections, immunization.*

INTRODUCCIÓN

La varicela es una enfermedad exantemática febril altamente contagiosa, resultado de la infección primaria por el virus de la varicela zóster que principalmente se presenta en la infancia, es relativamente benigna, no obstante, puede originar complicaciones, generalmente en los adultos y en los pacientes inmunodeprimidos. La enfermedad generalmente es de curso autolimitado, aunque puede asociar complicaciones graves. Los niños sanos igualmente están propensos a desarrollar complicaciones que tienen una elevada morbimortalidad (1). Aunque el tratamiento de la varicela suele ser sintomático, es decir; enfocado en disminuir la fiebre y aliviar el prurito para evitar el rascado y que no queden cicatrices; existen manifestaciones de mayor gravedad que pueden complicar el cuadro típico de varicela, que es tratado de forma ambulatoria y en la mayoría de los casos, de buen pronóstico.

Se han reportado descensos de hasta el 80 % en la incidencia, hospitalizaciones y complicaciones de la enfermedad (2). En Colombia; la semana epidemiológica 52 de 2022 notificó al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) 22 216 casos de varicela; aumentó 56 % respecto a 2021 (14 264 casos notificados). La incidencia nacional en población general fue de 43,0 casos por 100 000 habitantes. El 98,3 % (21 848 casos) fueron confirmados por clínica; el 52,7 % de los casos se presentó en el sexo masculino, con una incidencia de 23,3 casos por cada 100 000 hombres. Dichos casos procedieron de las 38 entidades territoriales, distribuidos en 826 municipios. Bogotá, Antioquia, Cundinamarca, Cali, Valle del Cauca, Norte de Santander, Tolima y Córdoba aportaron el 60 % (13 373 casos) de los casos del país (3).

En el contexto de la hospitalización por varicela, la evidencia destaca una conexión importante entre diferentes factores independientes y la duración de la hospitalización. Estos factores incluyen la edad del paciente, su estado inmunológico al momento de la infección, condiciones médicas previas, el período de incubación de la enfermedad y el momento de inicio del tratamiento. Elementos socioeconómicos como ingresos, acceso a atención médica y ubicación geográfica también influyen en la duración hospitalaria. Siendo más específicos, existen otros factores que afectan directamente la prolongación de la hospitalización, como complicaciones causadas por el virus varicela zoster (4).

En Colombia, la tasa de hospitalización por varicela entre el año 2007 y 2019 se mantuvo inferior a 2 casos por 100 000 habitantes; a partir de 2020 esta cifra aumentó; la tasa de hospitalización por varicela ha sido inferior al 3,1 % desde 2011. En 2021, se registraron 413 hospitalizaciones, mayormente en hombres (53,5 %). Los menores de 5 años representaron el grupo más hospitalizado, con un 8,40 % en menores de un año y un 30,9 % en niños de uno a cuatro años. Para 2022 se presentaron 499 hospitalizaciones para una tasa de hospitalización de 2,2 casos por 100 000 habitantes (5).

Diversos estudios respaldan el concepto que la vacunación contra la varicela ha reducido la incidencia de la enfermedad, hospitalizaciones,

complicaciones y mortalidad. Además, la administración de una segunda dosis de la vacuna aumenta la protección contra la varicela (6). En Colombia, la vacunación es supervisada y controlada por el Ministerio de Salud y Protección Social, todo esto se realiza con la utilización del programa de inmunizaciones que utiliza como guía un esquema de vacunación organizado por edades, donde se aplica una primera dosis al año de edad y una segunda a los 18 meses de edad. Las vacunas son administradas a través de las instituciones de salud pública y privada; la colocación de estas es obligatoria en Colombia, para esto se realizan campañas de vacunación con el objetivo de abordar brotes.

La varicela es percibida por la población general como una “enfermedad benigna”, a pesar de que los pacientes infectados están expuestos a presentar complicaciones graves (7). Dichas complicaciones son sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas, complicaciones neurológicas y respiratorias, entre otras (8); tienen una elevada morbimortalidad y generan altos costos en salud pública debido a la gran cantidad de recursos que son necesarios para el tratamiento y manejo de estos pacientes. Es así como la varicela a pesar de su “benignidad”, vemos como su evolución natural puede cambiar debido a factores que predisponen la aparición de complicaciones y termina por generar un mayor impacto en la salud de los pacientes. Es por ello que en el presente estudio se desea determinar los factores que afectan la hospitalización en pacientes con varicela de la ciudad de Montería, Colombia durante los años 2016-2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal retrospectivo, en la población del municipio de Montería entre marzo de 2016 a marzo de 2023. Se trabajó con toda la base poblacional que estuvo constituida por 6 949 pacientes que presentaron infección por el virus de varicela, por lo que no se realizó cálculo muestral. Dentro de los criterios de elegibilidad se consideró como criterios de inclusión a pacientes en los que se definió clínicamente infección por el virus de varicela-zoster, hospitalizados, ingresados con complicaciones, que acudieron a la consulta en

el período de estudio y se tenga la disponibilidad de datos clínicos y epidemiológicos relativos al episodio. Como criterios de exclusión pacientes con falta de información en los reportes del SIVIGILA y aquellos con datos implausibles como aquellos pacientes que iniciaron síntomas posteriores a la consulta.

Para el estudio se utilizó una fuente de información secundaria; con datos obtenidos del Software SIVIGILA del programa de vigilancia en salud pública de la secretaría de salud de Montería, información cotejada con el reporte de la data del Instituto Nacional de Salud de Colombia en la que se identificaron además variables sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas.

Para el análisis de estas variables se utilizó Excel 2021 y el programa estadístico SPSS V25 en español, el análisis univariado para las variables cualitativas se definió por el cálculo de las frecuencias y los porcentajes y para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y de dispersión. En relación con el análisis bivariado, a fin de establecer asociación con los casos de hospitalización, se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para las variables cualitativas, y se definió como estimativo de riesgo la razón de disparidad (OR) con su intervalo de confianza del 95 %.

El presente estudio está de acuerdo con la Resolución 008430 del Ministerio de Salud de Colombia Título II. De la investigación en seres humanos. Capítulo 1. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 11, fue catalogado “sin riesgo” debido a que la fuente de información es secundaria, y no se estableció contacto directo con las personas, además se garantizó la confidencialidad de la información registrada en la base de datos anónima; debido a que no existirán códigos de identificación, ni nombres de los sujetos de estudio para dar cumplimiento a los objetivos.

RESULTADOS

Entre los aspectos sociodemográficos presentes en los pacientes que desarrollaron infección por varicela se identifican pacientes que en su mayoría son de sexo femenino (51,9 %),

FACTORES DE HOSPITALIZACIÓN POR VARICELA

adultos jóvenes (37 %), seguidos por el grupo de adolescentes (29 %), que en su mayoría provienen de las cabeceras municipales (87,5 %), del régimen subsidiado (51,8 %) y que pertenecen al estrato uno (78,8 %).

En relación con las características clínico-epidemiológicas es importante destacar que en la población carcelaria (31 %) es donde más se presentan casos de infección por el virus de varicela-zoster, seguido de la población del instituto colombiano de bienestar familiar (ICBF) (22,1 %), migrantes (17,2 %), desplazados (15,2 %) y discapacitados (11 %). Solo el 4,9 %

de la población fue hospitalizada, en la mayoría de los casos de infección hubo confirmación por clínica (99,7 %) y el 94,4 % de los pacientes consultó en la primera semana del inicio de los síntomas (Cuadro 1).

Entre los factores sociodemográficos asociados a un mayor riesgo de hospitalización se evidencian ser adulto (OR 2,135 IC 95 % 1,589 – 2,867) o adulto mayor (OR 11,616 IC 95 % 7,574 - 17,81) que viven en centros poblados (OR 1,876 IC 95 % 1,261 - 2,790) o zonas rurales dispersas (OR 5,487 IC 95 % 4,252 - 7,080) y que pertenecen al régimen de salud subsidiado (OR 3,641 IC

Cuadro 1. Características sociodemográficas, epidemiológicas y clínicas de pacientes con infección por varicela en Montería-Colombia 2016-2023

Aspecto Sociodemográfico	Categorías	N	%	Aspectos Clínico-Epidemiológicos	Categorías	N	%	
Sexo	Masculino	3 344	48,1	Grupos Poblacionales	Carcelaria	45	31,0	
	Femenino	3 605	51,9		ICBF	32	22,1	
Grupo etario	Infancia	1 628	23,4	Tipo de Caso	Migrantes	25	17,2	
	Adolescencia	2 017	29,0		Desplazados	22	15,2	
	Adulto joven	2 572	37,0		Discapacitados	16	11,0	
	Adultez	633	9,1		Desmovilizados	4	2,8	
	Adulto mayor	99	1,4		Madre comunitaria	1	0,7	
Área Geográfica	Cabecera municipal	6 077	87,5	Tipo de Paciente	Confirmado por Clínica	6 931	99,7	
	Centro poblado	339	4,9		Confirmado por nexo epidemiológico		18	0,3
	Rural disperso	533	7,7			Hospitalizado	343	4,9
Régimen Salud	Subsidiado	3 599	51,8	Tipo de Paciente	Ambulatorio	6 606	95,1	
	Contributivo Especial	2 573	37,0					
		78	1,1					
	Indeterminado	34	0,5					
	No asegurado	116	1,7					
	Excepción	549	7,9					
Estrato	Estrato 1	3 244	78,8	Semanas entre el inicio de los síntomas y la consulta	1 semana	6 557	94,4	
	Estrato 2	697	16,9		2 semanas	278	4	
	Estrato 3	123	3,0		3 semanas	60	0,9	
	Estrato 4	22	0,5		4 semanas	7	0,1	
	Estrato 5	11	0,3		5 semanas	47	0,7	
	Estrato 6	18	0,4		o más			

Fuente: Construcción propia a partir de datos obtenidos por reportes del SIVIGILA.

95 % 2,799 - 4,736). Se evidencia un factor de protección frente a la hospitalización en infantes, adolescentes, la población que proviene de

cabeceras municipales, que además pertenece al régimen contributivo y del estrato dos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Factores sociodemográficos asociados hospitalización por varicela en Montería- Colombia 2016-2023

Variables	Categorías	Hospitalizados				P-valor	OR Intervalo Confianza 95 % (Lim Inf - Lim Sup)
		Si		No			
		N	%	N	%		
Sexo	Masculino	161	4,8	3 183	95,2	0,652	0,951
	Femenino	182	5	3 423	95,0		0,765-1,182
Infancia	Si	34	2,1	1 594	97,9	0,000001	0,346
	No	309	5,8	5 012	94,2		0,241 - 0,495
Adolescentes	Si	75	3,7	1 942	96,3	0,003	0,672
	No	268	5,4	4 664	94,6		0,517 - 0,872
Adulto Joven	Si	141	5,5	2 431	94,5	0,107	1,199
	No	202	5	4 175	95		0,961 - 1,495
Adultez	Si	58	9,2	575	90,8	0,000001	2,135
	No	285	4,5	6 031	95,5		1,589 - 2,867
Adulto Mayor	Si	35	35,4	64	64,6	0,000001	11,616
	No	308	4,5	6 542	95,5		7,574 - 17,81
Cabecera Municipal	Si	218	3,6	5 859	96,4	0,000001	0,222
	No	125	14,3	747	85,7		0,176 - 0,281
Centro Poblado	Si	29	8,6	310	91,4	0,002	1,876
	No	314	4,8	6 296	95,2		1,261 - 2,790
Rural Disperso	Si	96	18	437	82	0,000001	5,487
	No	247	3,8	6 169	96,2		4,252 - 7,080
Subsidiado	Si	270	7,5	3 329	92,5	0,000001	3,641
	No	73	2,2	3 277	97,8		2,799 - 4,736
Contributivo	Si	52	2,0	2 521	98,0	0,000001	0,290
	No	291	6,6	4 085	93,4		0,215 - 0,391
No asegurado	Si	10	8,6	106	91,4	0,065	1,841
	No	333	4,9	6 500	95,1		0,954 - 3,555
Estrato 1	Si	154	4,7	3 090	95,3	0,497	0,927
	No	189	5,1	3 516	94,9		0,745 - 1,153
Estrato 2	Si	15	2,2	682	97,8	0,000001	0,397
	No	328	5,2	5 924	94,8		0,235 - 0,671

Fuente: Construcción propia a partir de datos obtenidos por reportes del SIVIGILA.

FACTORES DE HOSPITALIZACIÓN POR VARICELA

En relación con los factores epidemiológicos asociados a los casos de hospitalización es importante destacar un mayor riesgo en los grupos de poblaciones desplazadas (OR 5,721 IC 95 % 2,098 - 15,598) y discapacitadas (OR 4,463 IC 95 % 1,266 - 15,737).

A nivel clínico realizar una consulta dos (OR 1,790 IC95 % 1,151 - 2,783) o hasta tres semanas (OR 2,576 IC95 % 1,162 - 5,709) después del inicio de los síntomas evidencia un mayor riesgo de hospitalización, por lo que realizar, la consulta médica en la primera semana se configura como un factor de protección para la población frente a la hospitalización (Cuadro 3).

Cuadro 3. Factores Clínicos y Epidemiológicos asociados hospitalización por varicela en Montería-Colombia 2016-2023

Variables	Categorías	N	Hospitalizados		P-valor	OR Intervalo confianza 95 % (Lim Inf - Lim Sup)
			Si %	No %		
Discapacitados	Si	3	18,8	13	0,011*	4,463
	No	340	4,9	6 576		95,1
Desplazados	Si	5	22,7	17	0,000001*	5,721
	No	338	4,9	6 574		95,1
Consulta semana 1	Si	309	4,7	6 248	0,000001	0,521
	No	34	8,7	358		91,3
Consulta semana 2	Si	23	8,3	255	0,009	1,790
	No	320	4,80	6 351		95,2
Consulta semana 3	Si	7	11,7	53	0,016	2,576
	No	336	4,9	6 553		95,1

* χ^2 corrección Fisher

Fuente: Construcción propia a partir de datos obtenidos por reportes del SIVIGILA

DISCUSIÓN

El virus varicela-zóster pertenece al grupo herpes virus y es el agente causal tanto de la varicela, usualmente en la infancia, y de herpes zóster, generalmente en la vida adulta. Individuos inmunosuprimidos, embarazadas, recién nacidos y adultos mayores pueden presentar formas graves de varicela o herpes zóster. La varicela

puede generar hospitalizaciones y complicaciones graves. Varios países han incluido la vacuna antivariélica en sus calendarios vacunales.

Nuestros hallazgos de un mayor riesgo de hospitalización en población general del municipio de Montería-Córdoba en pacientes que son adultos o adultos mayores de zonas rurales y que presentan discapacidad o son desplazados, son comparables con los de Inbaraj y col. (9) quienes encontraron respecto a la

procedencia de los pacientes que aquellos que habitaban en zonas rurales tuvieron una tasa mayor de hospitalización, reportando al mismo tiempo mayor susceptibilidad a infección y hospitalización por varicela en población de pacientes gravídicas con atención prenatal en un hospital secundario de zona rural. Aunque en la presente investigación los pacientes pertenecen a la población general, también se evidencia un riesgo mayor de hospitalización en pacientes que viven en zonas rurales.

Falleiros y Chabrol y col. (10) reportaron mayor frecuencia de hospitalizaciones en niños, donde el 53 % de las admisiones fue en infantes menores de 9 años. Similar a lo reportado por la fundación iO (5) de Colombia donde los menores de 5 años representan el grupo de pacientes con mayor proporción de hospitalización con un 8,40 % en menores de un año y un 30,9 % en niños de uno a cuatro años. Igualmente, en España, Guzmán y col. (11) reportaron que la varicela genera una elevada morbilidad y causa complicaciones graves que requieren ingreso hospitalario, encontrándose que el 8,5 % de los niños atendidos por varicela en urgencias precisaron hospitalización. Las complicaciones fueron más frecuentes en menores de 5 años (79,5 %) y sin enfermedad de base (78,2 %). Esto resulta interesante considerando que, al contrario, en la población del municipio de Montería, el riesgo de hospitalización se presenta en la población adulta y adulta mayor.

La evidencia indica que existe una gran efectividad de dos dosis de vacuna contra la varicela para prevenir casos en niños menores de cinco años. En efecto, la aplicación de dos dosis de la vacuna contra la varicela da niveles más altos de inmunogenicidad y proporciona una protección superior, para la salud pública y en niños menores de cinco años, por lo que las probabilidades de desarrollar una enfermedad después de 2 dosis son menores (12). Existe el supuesto que la introducción de la vacuna varicela en la infancia haría disminuir la exposición de la población a varicela, lo que produciría un desplazamiento en la edad de enfermar hacia edades mayores. La varicela a una edad mayor podría conducir a un leve aumento de la morbilidad, aunque el número total de casos debiera disminuir. Aunque la incidencia y el número de casos por varicela

debería disminuir en adultos y adultos mayores, Garriga y Luque (13) reportan una incidencia anual de varicela de 0,01 casos por cada 1 000 adultos mayores y explican que el riesgo y la morbilidad en adultos y adultos mayores se puede comparar con individuos inmunosuprimidos, presentando un cuadro más florido con más lesiones cutáneas y complicaciones como neumonía, hepatitis y más raramente encefalitis e ictus isquémico.

Los datos de la presente investigación muestran una marcada tendencia y un mayor riesgo de hospitalización por varicela, inversamente proporcional al estrato socioeconómico, y con mayor frecuencia aquellos individuos pertenecientes al régimen subsidiado. Carvajal-Barrios y col. (14) reportaron una muestra de 27 individuos con diagnóstico de varicela, los cuales en su mayoría residían en localidades ubicadas al norte de Bogotá y pertenecen al régimen contributivo a excepción del 4 % de la muestra quienes consultaron de forma particular. El estrato socioeconómico de las familias de los niños fue de 1, 2, 3 y 4, mientras el nivel académico del padre cuidador estuvo entre primaria y secundaria, y ningún cuidador hablaba un segundo idioma.

Las limitaciones de este estudio están alrededor del diseño transversal descriptivo que no permite establecer causalidad en la asociación de algunas variables, tampoco se consideraron variables relacionadas con el esquema de vacunación en la población. Aun así, por tratarse de un estudio realizado en población general se constituye en una línea base interesante para ajustar intervenciones en salud pública teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios son realizados en población de infantes y gestantes.

CONCLUSIÓN

El mayor riesgo de hospitalización en población general del municipio de Montería-Córdoba se encuentra en pacientes que son adultos o adultos mayores de zonas rurales y que presentan discapacidad o son desplazados. Además, para efectos de la atención en salud acuden tardíamente a la atención médica y son del régimen de salud subsidiado.

Agradecimientos

A los funcionarios de la secretaria de salud de Montería y Universidad Libre de Barranquilla; programas de Medicina e Instrumentación quirúrgica.

REFERENCIAS

1. Villanueva Socola AH. Características Epidemiológicas en pacientes con Varicela complicada Hospitalizados en el servicio de Pediatría, Hospital Regional de Huacho, 2016-2019. Unjpsc Edu Pe. 2016. Tesis. 2020. Disponible en: <http://repositorio.unjpsc.edu.pe/handle/20.500.14067/3888>.
2. Spoulou V, Alain S, Gabutti G, Giaquinto C, Liese J, Martinon-Torres F, et al. Implementing Universal Varicella Vaccination in Europe: The Path Forward. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(2):181-188.
3. Boletín epidemiológico semanal por el Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2023_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_2.pdf
4. Neyro DSE, Ferolla FM, Molise DC, Stach DP, Romano P, Marone DS, et al. Impacto clínico y epidemiológico de las infecciones por varicela en niños previo a la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(1).
5. Fundación iO F. Varicela en Colombia en 2021 - Fundación Io. Fundación iO. Fundación iO; 2022. Disponible en: <https://fundacionio.com/varicela-en-colombia-en-2021/>.
6. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(3):645–657.
7. Torres JP, Maza V De la, Izquierdo G, Contardo V, Conca N, Ducasse K, et al. Caracterización clínica y de costos de la hospitalización asociada a varicela en niños de la Región Metropolitana y Valparaíso, Chile. *Rdo Chile Infectol*. 2021;38(5):647-654.
8. Flores de Delgado G. Característica clínica y evolución de los pacientes en el Servicio Militar Voluntario con diagnóstico de Varicela del Hospital Militar Regional – Arequipa 2019. [Arequipa, Perú]: Universidad Católica De Santa María; 2020. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/bitstream/handle/20-500.12920/10173/70.2626.Mpdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Inbaraj LR, Chandrasingh S, Arun Kumar N, Suchitra J, Manesh A. High susceptibility to varicella among urban and rural pregnant women in South India: A brief report. *Epidemiol Infect*. 2021;149(e63).
10. Falleiros Arlant LH, Chabrol Haas L, Marcondes CA, Coutinho MB, Serra FB. Varicella-Related Hospitalizations: Brazilian Retrospective Analysis After the Inclusion of a Vaccine in The National Immunization Program. *Value In Health* 20. 2017; A853–A943.
11. Guzmán L, Periañez Vasco A, Falcón N, Croche Santander B. Hospitalizaciones por varicela en un hospital de tercer nivel. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80(6):399-403.
12. Medina Chiara CF, Julca CD. Efectividad de dos dosis de vacuna contra la varicela para prevenir casos en niños menores de 5 años. 2018. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/2331/ESPECIALIDAD%20-%20Medina%20-%20Julca.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Garriga G, Luque P, Herrera E, Herrera E. Reporte de caso; Varicela en paciente anciano, un diagnóstico a tener en cuenta. *Rev Esp Geriat Gerontol*. 2020;55(2):116–117.
14. Carvajal-Barrios GA, Ramos-Rodríguez NI. Cobertura y barreras de la vacunación contra la varicela en niños que consultaron a la Fundación Salud Bosque. *MedUNAB*. 2023;26(1):12-20.

Evaluación del consumo de alcohol en estudiantes universitarios: Un estudio descriptivo

Assessment of alcohol consumption in university students: A descriptive study

Edwin Gustavo Estrada-Araoz^{1a*}, Marilú Farfán-Latorre^{2a}, Willian Gerardo Lavilla-Condori^{3a}, Jhemy Quispe-Aquise^{4a}

RESUMEN

Introducción: El consumo de alcohol en estudiantes universitarios es un tema de creciente importancia, dado el impacto que puede tener en la salud y el bienestar de esta población. **Objetivo:** Evaluar el consumo de alcohol de los estudiantes de una universidad privada peruana. **Métodos:** El enfoque fue cuantitativo, el diseño no experimental y el tipo descriptivo de corte transversal. La muestra fue conformada por 229 estudiantes a quienes se les administró la prueba de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol, instrumento con adecuados niveles de validez de contenido y confiabilidad. **Resultados:** Se encontró que el consumo de alcohol del 76,9 % de los estudiantes fue de bajo riesgo, mientras que del 17 % fue considerado riesgoso, por otro lado, el 3,5 %

evidenció manifestaciones de un consumo perjudicial y el 2,6 % mostró indicios de un consumo dependiente. Asimismo, se determinó que los hombres mostraron un nivel de consumo ligeramente superior al de las mujeres. **Conclusiones:** Se determinó que el nivel predominante de consumo de alcohol de los estudiantes de una universidad privada peruana era de bajo riesgo. A pesar de ello, resulta importante fortalecer y fomentar estos comportamientos saludables a través de programas educativos que destaquen los beneficios de mantener un consumo moderado de alcohol.

Palabras clave: Consumo de alcohol, estudiantes universitarios, bebidas alcohólicas, factores de riesgo, calidad de vida.

SUMMARY

Introduction: Alcohol consumption among university students is a topic of growing importance, given the impact it can have on the health and well-being of this population. **Objective:** To assess the alcohol consumption of students at a private university in Peru. **Methods:** This study adopted a quantitative approach, utilizing a non-experimental, cross-sectional descriptive design. The sample comprised 229 students who underwent the Alcohol Use Disorders Identification Test. The instrument demonstrated satisfactory levels of content validity and reliability. **Results:** It was found that 76.9 % of students had low-risk alcohol consumption, while 17 % were considered risky. Additionally, 3.5 % showed signs of harmful consumption, and 2.6 % displayed

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.5>

^aUniversidad Nacional Amazónica de Madre de Dios, Perú.

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

Recibido: 15 de enero 2024

Aceptado: 7 de junio 2024

*indications of dependent consumption. Furthermore, it was determined that men exhibited a slightly higher consumption level than women. **Conclusions:** It was determined that the predominant level of alcohol consumption among students at a private university in Peru was low risk. Nevertheless, it is important to strengthen and promote these healthy behaviors through educational programs highlighting the benefits of maintaining moderate alcohol consumption.*

Keywords: *Alcohol consumption, university students, alcoholic beverages, risk factors, quality of life.*

INTRODUCCIÓN

Las bebidas alcohólicas contienen etanol, una sustancia que produce efectos psicoactivos y que altera las funciones perceptivas, motoras y cognitivas de quienes las consumen, además de presentar una tendencia adictiva (1). A pesar de estos efectos adversos, el consumo de estas bebidas tiene profundas raíces históricas en diversas culturas y sociedades, como se evidencia en investigaciones previas (2). La legalización del uso de bebidas alcohólicas y su disponibilidad a precios accesibles han contribuido significativamente al consumo indiscriminado y trivializado, afectando a diferentes grupos de edad (3).

Este fenómeno se ha convertido en un grave problema de salud pública, especialmente preocupante para grupos sociales más vulnerables, como los jóvenes y los universitarios. El incremento del consumo de alcohol puede generar serios problemas de dependencia en jóvenes, como alteraciones en los procesos de memoria y aprendizaje, con cambios cerebrales, tanto a nivel funcional como estructural, y con diferencias del daño observadas en jóvenes de géneros masculinos y femeninos, producidas por los diferentes patrones de consumo (4). Es importante señalar que los estudiantes universitarios experimentan una vida emocionante, vigorizante y empoderadora durante su período académico (5). Sin embargo, estas experiencias positivas coexisten con períodos estresantes debido a la carga de trabajo académico, la presión por el éxito y la competencia entre pares (6). En este contexto, el consumo de bebidas alcohólicas puede convertirse en una vía de escape para

algunos estudiantes, exacerbando los desafíos emocionales y contribuyendo a la complejidad de la salud mental en el ámbito universitario.

Frente a ello, las autoridades universitarias han expresado su preocupación por los crecientes niveles de consumo de alcohol de alto riesgo entre los estudiantes (7). Específicamente, los estudiantes universitarios están expuestos al riesgo de desarrollar conductas de abuso de sustancias debido a cambios en su estilo de vida, menor apoyo parental y la presión del estrés académico previamente descritos (8). Actualmente, el consumo de alcohol contribuye de manera considerable a la carga global de morbilidad y mortalidad (9). Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que anualmente se registran tres millones de fallecimientos en todo el mundo como consecuencia del consumo perjudicial de alcohol, lo que representa el 5,3 % del total de defunciones (10). Este dato subraya la magnitud del problema y la necesidad de abordar de manera efectiva las implicaciones para la salud asociadas con el consumo excesivo de alcohol.

En términos generales, los parámetros relacionados con el consumo de alcohol evalúan tanto el volumen como el patrón de consumo. El volumen se refiere a la cantidad total de alcohol ingerido, y existen diversos indicadores de volumen que varían según el nivel de interés (individual o poblacional) y el período considerado, ya sea en ocasiones específicas o promedio en un lapso determinado. Por otro lado, el segundo conjunto de indicadores, conocido como patrón de consumo, se evalúa únicamente a nivel individual y proporciona información contextual adicional a las medidas de volumen. Estos indicadores permiten describir las circunstancias en las que se consume alcohol, tales como el lugar (público o privado), la frecuencia (por ejemplo, consumidores diarios), la intensidad (número máximo de bebidas alcohólicas por ocasión) y la disponibilidad de alcohol (por ejemplo, la proporción de personas que experimentan embriaguez) (11). Este enfoque integral facilita una comprensión más completa de los patrones y comportamientos asociados con el consumo de alcohol.

El consumo de alcohol entre los estudiantes aumenta el riesgo de sufrir una amplia gama de

daños sociales (12). Se han documentado diversos informes que vinculan el consumo de alcohol con el tabaco, el ausentismo, el fracaso académico, la extensión de la educación y su interrupción aún incompleta, así como conductas sexuales de alto riesgo y violencia entre los estudiantes (13). Es importante destacar que los efectos del consumo de alcohol también pueden trascender más allá de los años universitarios, manifestándose en consecuencias como la dependencia, el bajo rendimiento en el trabajo y la incapacidad para encontrar empleo (6).

Existen diversos factores asociados con el consumo de alcohol entre los estudiantes, abarcando características demográficas como la edad y el sexo, el estatus socioeconómico que incluye ingresos y nivel educativo de los padres, factores de estilo de vida como la salud personal, la actividad física, la información nutricional y la calidad de vida percibida, así como actividades sociales y el estrés relacionado con el estudio. Además, factores relacionados con diferencias culturales y étnicas, el consumo de alcohol por parte de los padres, las relaciones familiares, la presión de grupo, el estrés en el entorno universitario e incluso la genética también han sido identificados como determinantes relevantes (14,15). Esta amplia gama de factores subraya la complejidad del fenómeno del consumo de alcohol entre los estudiantes y destaca la necesidad de enfoques multidimensionales en la prevención y tratamiento.

La evaluación del consumo de alcohol en estudiantes universitarios adquiere una relevancia significativa debido a la potencial influencia de estos hábitos en la salud y desempeño académico de futuros profesionales. Además, al considerar la relación entre el consumo de alcohol y el bienestar psicológico y físico, esta investigación busca contribuir a la formulación de estrategias preventivas y programas de apoyo que promuevan un entorno académico saludable y fortalezcan la formación integral de los estudiantes universitarios.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el consumo de alcohol de los estudiantes de una universidad privada peruana.

MÉTODOS

Se empleó un enfoque cuantitativo, es decir, se recopilaron y analizaron datos numéricos para comprender y describir la variable consumo de alcohol. El diseño de investigación fue no experimental, ya que no se manipuló deliberadamente la variable de estudio. Además, el tipo de estudio fue descriptivo comparativo de corte trasversal, puesto que se centró en describir y comparar los patrones de consumo de alcohol en diferentes grupos de estudiantes en un momento específico (16).

La población fue conformada por el total de estudiantes que se encontraban matriculados en el ciclo 2023-II en una universidad privada peruana, mientras que la muestra la conformaron 229 estudiantes, cantidad determinada mediante un muestreo probabilístico con un nivel de confianza del 95 % y un nivel de significancia del 5 %. Participaron más estudiantes mujeres, que tenían entre 16 y 25 años, estudiaban Contabilidad, estaban en el primer año de estudio, no tenían una pareja estable y no trabajaban.

La técnica de recolección de datos fue la encuesta, mientras que el instrumento fue la prueba de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT) (17). Consiste en 10 ítems que evalúan el consumo de alcohol en el último año. Los primeros tres ítems abordan el consumo de riesgo, los tres siguientes exploran posibles síntomas de dependencia, y los cuatro últimos evalúan la ingesta perjudicial. La puntuación varía de 0 a 40 puntos. En una investigación previa se determinó que tenía adecuadas propiedades psicométricas (18).

La ejecución de la recolección de datos se rigió por un protocolo, iniciando con la obtención de la debida autorización de las instancias universitarias competentes. En reuniones presenciales con los estudiantes participantes, se les presentó el propósito del estudio, se solicitó su consentimiento informado y se brindaron las instrucciones necesarias para la correcta administración de los instrumentos. Este procedimiento se desarrolló de manera

EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Cuadro 1. Características sociodemográficas y académicas de la muestra

VARIABLES	Características sociodemográficas y académicas	n= 229	%
Sexo	Hombre	110	48,0
	Mujer	119	52,0
Edad	Entre 16 y 25 años	201	87,8
	Entre 26 y 35 años	28	12,2
Carrera profesional	Administración	34	14,8
	Contabilidad	112	48,9
	Derecho	83	36,2
Año de estudio	Primero	163	71,2
	Segundo	17	7,4
	Tercero	21	9,2
	Cuarto	10	4,4
	Quinto	18	7,9
Estado civil	Con pareja estable	77	33,6
	Sin pareja estable	152	66,4
Situación laboral	Trabaja	111	48,5
	No trabaja	118	51,5

efectiva en un lapso aproximado de 10 minutos, garantizando así la comprensión y colaboración plena de los participantes.

En lo que respecta al análisis estadístico, involucró el uso de la estadística descriptiva e inferencial. Para el análisis descriptivo, se calcularon las frecuencias y porcentajes con el fin de detallar la valoración de las respuestas a los ítems del cuestionario. Además, se utilizó una figura para representar visualmente los resultados descriptivos de la variable de estudio. En el análisis inferencial, se aplicó la prueba estadística no paramétrica de Chi-Cuadrado (X^2) con el propósito de determinar si existía una asociación significativa entre el consumo de alcohol y las variables sociodemográficas y académicas.

En relación con los aspectos éticos, esta investigación siguió rigurosos principios, adhiriéndose a las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de los estudiantes participantes, garantizando la confidencialidad total de sus datos y protegiendo su bienestar en todo momento. Además, se aseguró que la participación fuera completamente voluntaria y se respetó el derecho de los estudiantes a retirarse en cualquier momento. Estos principios éticos fundamentales fueron pilares clave que

aseguraron la integridad y el respeto por los derechos de los participantes en esta investigación.

RESULTADOS

Los resultados indican que 76,9 % de los estudiantes exhibió un consumo catalogado como de bajo riesgo, mientras que el 17 % manifestó patrones de consumo considerados riesgosos, por otro lado, el 3,5 % evidenció manifestaciones de un consumo perjudicial y el 2,6 % mostró indicios de un consumo dependiente (Figura 1). Los datos expuestos sugieren que la mayoría de estudiantes analizado mantiene hábitos de consumo que no representan un peligro inmediato para su salud o bienestar, sin embargo, casi la cuarta parte de estudiantes presentan patrones de consumo de alcohol que son considerados riesgosos, quienes podrían beneficiarse de programas de prevención y educación sobre riesgos asociados al consumo de alcohol.

Al realizar el análisis de la prueba AUDIT se encontró que 43,7 % de los estudiantes no consumen bebidas alcohólicas, mientras que el 31,4 % lo hace una vez al mes o menos (Cuadro 2).

En el Cuadro 3 se observa que el consumo de alcohol por parte de los estudiantes es bajo, ya

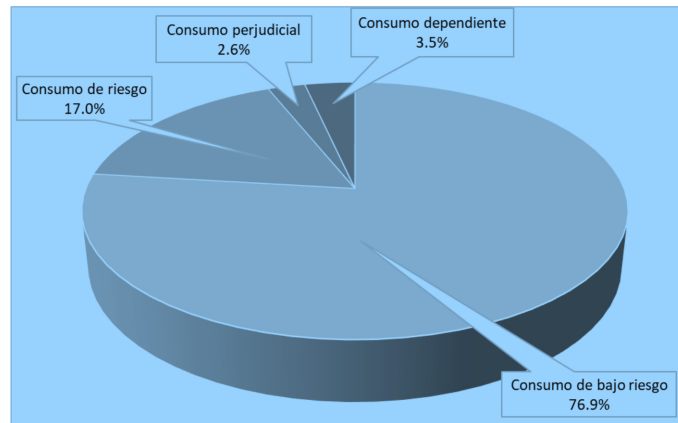


Figura 1. Consumo de alcohol en estudiantes universitarios.

Cuadro 2. Valoración del ítem 1 de la prueba AUDIT

Ítem	Nunca	1 vez al mes o menos	De 2 a 4 veces al mes	De 2 a 3 veces a la semana	4 o más veces a la semana
1. ¿Con que frecuencia consume bebidas que contienen alcohol?	100 (43,7 %)	72 (31,4 %)	46 (20,1 %)	10 (4,4 %)	1 (0,4 %)

que el 88,6 % señaló que en ocasiones especiales consumen entre 1 o 2 bebidas alcohólicas.

En el Cuadro 4 se observa que los encuestados informaron que raramente consumen cinco

Cuadro 3. Valoración del ítem 2 de la prueba AUDIT

Ítem	1 o 2	3 o 4	5 o 6	De 7 a 9	10 o más
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma en un día normal?	203 (88,6 %)	11 (4,8 %)	10 (4,4 %)	1 (0,4%)	4 (1,7 %)

o más bebidas alcohólicas en una ocasión, tienen dificultades para dejar de beber una vez que han comenzado, o experimentan limitaciones en su desempeño normal debido al alcohol. Además, la necesidad de un trago matutino después de noches de consumo abundante, el sentimiento de culpa o arrepentimiento después de beber, y el olvido de eventos debido al alcohol también

se presentan de manera inusual en el último año. Estos resultados sugieren que, en general, las conductas problemáticas relacionadas con el alcohol son poco comunes en la población estudiada.

Los resultados expuestos en el Cuadro 5 indican que las consecuencias físicas directas y

EVALUACIÓN DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Cuadro 4. Valoración de los ítems 3 al 8 de la prueba AUDIT

Ítem	Nunca	Menos que	Mensualmente mensualmente	Semanalmente	Adiario o casi a diario
3. ¿Con que frecuencia toma 5 o más bebidas alcohólicas en una ocasión?	148 (64,6 %)	50 (21,8 %)	21 (9,2 %)	7 (3,1 %)	3 (1,3 %)
4. ¿Con que frecuencia en el último año no fue capaz de dejar de beber una vez que había empezado?	157 (68,6 %)	39 (17,0 %)	25 (10,9 %)	2 (0,9 %)	6 (2,6 %)
5. ¿Con que frecuencia en el último año no ha sido capaz de hacer lo que cabría esperar normalmente de usted como consecuencia de la bebida?	170 (74,2 %)	34 (14,8 %)	16 (7,0 %)	4 (1,7 %)	5 (2,2 %)
6. ¿Con que frecuencia durante el último año ha necesitado un trago por la mañana para ponerse en marcha después de una noche de haber consumido abundante alcohol?	196 (85,6 %)	20 (8,7 %)	9 (3,9 %)	1 (0,4 %)	3 (1,3 %)
7. ¿Con que frecuencia durante el último año se ha sentido culpable o arrepentido después de haber bebido?	164 (71,6 %)	29 (12,7 %)	23 (10,0 %)	1 (0,4 %)	12 (5,2 %)
8. ¿Con que frecuencia durante el último año ha olvidado lo que ocurrió la noche anterior debido al alcohol?	186 (81,2 %)	23 (10,0 %)	16 (7,0 %)	1 (0,4 %)	3 (1,3 %)

las preocupaciones externas sobre el consumo de alcohol son infrecuentes en la población examinada. Sin embargo, se debe precisar que aproximadamente la cuarta parte de estudiantes reportaron que el consumo de alcohol produjo algunas consecuencias en el mediano plazo y corto plazo.

El Cuadro 6 indica que la única variable sociodemográfica que demostró una asociación estadísticamente significativa con el consumo de alcohol fue el sexo ($p < 0,05$). En este contexto, se observa que los hombres mostraron un nivel de consumo ligeramente superior al de las mujeres.

DISCUSIÓN

La evaluación del consumo de alcohol en estudiantes universitarios es esencial en el panorama académico y de la salud pública debido a la significativa influencia que este fenómeno tiene en la vida estudiantil y el desarrollo personal. Dado que el consumo de alcohol puede estar asociado a factores sociales, culturales y de salud mental, una comprensión profunda de estos aspectos permite desarrollar enfoques más informados y adaptados a las necesidades específicas de la población estudiantil. Por ello

Cuadro 5. Valoración de los ítems 9 y 10 de la prueba AUDIT

Ítem	No	Sí, pero no en el último año	Sí, durante el último año
9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado lesionado/a como consecuencia de su consumo de alcohol?	185 (80,8 %)	27 (11,8 %)	17 (7,4 %)
10. ¿Ha estado preocupado algún familiar, amigo o profesional sanitario por su consumo de alcohol o le ha sugerido que reduzca su consumo?	161 (70,3 %)	38 (16,6 %)	30 (13,1 %)

Cuadro 6. Asociación entre el consumo de alcohol y las variables sociodemográficas y académicas

Variables sociodemográficas		Consumo de bajo riesgo	Consumo de riesgo	Consumo perjudicial	Consumo dependiente	p*
Sexo	Masculino	77 (70,0 %)	22 (20,0 %)	3 (2,7 %)	8 (7,3 %)	<0,05
	Femenino	99 (83,2 %)	17 (14,3 %)	3 (2,5 %)	0 (0,0 %)	
Edad	Entre 16 y 25 años	156 (77,6 %)	33 (16,4 %)	5 (2,5 %)	5 (3,5 %)	>0,05
	Entre 26 y 35 años	20 (71,4 %)	6 (21,4 %)	1 (3,6 %)	1 (3,6 %)	
Carrera profesional	Administración	26 (76,5 %)	8 (23,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	>0,05
	Contabilidad	81 (72,3 %)	21 (18,8 %)	4 (3,6 %)	6 (5,4 %)	
	Derecho	69 (83,1 %)	10 (12,0 %)	2 (2,4 %)	2 (2,4 %)	
Año de estudio	Primero	128 (78,5 %)	24 (14,7 %)	4 (2,5 %)	7 (4,3 %)	>0,05
	Segundo	12 (70,6 %)	4 (23,5 %)	0 (0,0 %)	1 (5,9 %)	
	Tercero	15 (71,4 %)	4 (19,0 %)	2 (9,5 %)	0 (0,0 %)	
	Cuarto	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	Quinto	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Estado civil	Con pareja estable	57 (74,0 %)	18 (23,4 %)	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	>0,05
	Sin pareja estable	119 (78,3 %)	21 (13,8 %)	5 (3,3 %)	7 (4,6 %)	
Situación laboral	Trabaja	84 (75,7 %)	18 (16,2 %)	4 (3,6 %)	5 (4,5 %)	>0,05
	No trabaja	92 (78,0 %)	21 (17,8 %)	2 (1,7 %)	3 (2,5 %)	

fue de interés evaluar el consumo de alcohol de los estudiantes de una universidad privada peruana.

Se encontró que la mayoría de los estudiantes evidencia un consumo de alcohol clasificado como bajo riesgo, indicando hábitos que no representan amenazas inmediatas para su salud. No obstante, aproximadamente la cuarta parte de estudiantes presentaron patrones de consumo de alcohol que son considerados riesgosos y podrían afectar la salud y el bienestar de los estudiantes. Resultados similares se reportan en Perú (19) al evaluar el consumo de alcohol en estudiantes de

pregrado identificaron que existía un patrón de consumo de alcohol de bajo riesgo, aunque se encontraron estudiantes que se encontraban en riesgo. Asimismo, en México (20) al evaluar el consumo de alcohol en estudiantes de enfermería entre los años 2021 y 2022 se determinó que el consumo de la mayoría de los estudiantes (70,9 %) era ocasional. Del mismo modo, en Ecuador (21) la evaluación del consumo de alcohol en una universidad pública reportó que el 86,5 % del total de estudiantes presentaron un consumo de bajo riesgo.

Al analizar los resultados de manera específica se encontró que las conductas problemáticas relacionadas con el alcohol son poco comunes y las consecuencias físicas directas y las preocupaciones externas sobre el consumo de alcohol son infrecuentes en la población examinada. Este resultado es consistente con los hallazgos de Romero y col. (22), quienes demostraron que tres de cada cuatro estudiantes de las carreras profesionales de medicina y enfermería consumían bebidas alcohólicas de manera esporádica.

Un hallazgo interesante indica que los hombres mostraron un nivel de consumo ligeramente superior al de las mujeres. Lo expuesto guarda relación con diversos estudios previos (23-25). Así, Montaña y col. (26) estudiaron el consumo de alcohol en estudiantes universitarios en Colombia y reportaron que el consumo de alcohol es mayor en hombres que en mujeres; al respecto indican Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia (2008), encontró que el consumo de alcohol sigue siendo mayor en hombres que en mujeres con una diferencia del 11 %.

Estos hallazgos podrían explicarse debido a que en muchas culturas, existe una aceptación cultural de que los hombres consuman más alcohol que las mujeres. Estas normas sociales podrían influir en el comportamiento de los estudiantes universitarios. Por otro lado, las estrategias de marketing de la industria del alcohol a menudo se dirigen de manera específica a los jóvenes, utilizando mensajes y campañas que podrían tener un mayor impacto en los estudiantes masculinos.

La presente investigación destaca al abordar un tema relevante en la formación de estudiantes, sin embargo, presenta algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra y la focalización de una única universidad en Perú, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Además, se debe reconocer la posibilidad de sesgos y respuestas influenciadas por la deseabilidad social. Por ello, se sugiere que futuras investigaciones adopten enfoques multicéntricos con muestras más diversas y utilicen métodos de recopilación de datos variados. Además, se recomienda considerar un diseño de estudio longitudinal para

examinar la evolución del consumo de alcohol y obtener una comprensión más profunda de dicha problemática.

CONCLUSIÓN

El consumo de alcohol en estudiantes universitarios es un tema de creciente interés y preocupación en el ámbito académico y de la salud pública. La transición a la vida universitaria a menudo coincide con una mayor independencia y libertad, lo que puede influir en los patrones de consumo de alcohol. Esta etapa vital es crucial para el desarrollo personal y académico, pero también puede presentar desafíos en términos de salud y bienestar. Los estudios han examinado diversas dimensiones del consumo de alcohol entre los estudiantes universitarios, desde la frecuencia y cantidad de consumo hasta las posibles consecuencias sociales y de salud asociadas.

En la presente investigación se concluyó que el consumo de alcohol del 76,9 % de los estudiantes fue de bajo riesgo, mientras que del 17 % fue considerado riesgoso, por otro lado, el 3,5 % evidenció manifestaciones de un consumo perjudicial y el 2,6 % mostró indicios de un consumo dependiente. Asimismo, se determinó que los hombres mostraron un nivel de consumo ligeramente superior al de las mujeres.

Se sugiere implementar estrategias de intervención y prevención diferenciadas para abordar las diversas categorías de consumo identificadas. Dado que la mayoría de los estudiantes mostraron un consumo de bajo riesgo, es importante fortalecer y fomentar estos comportamientos saludables, quizás a través de programas educativos que destaquen los beneficios de mantener un consumo moderado. En cuanto a los estudiantes que muestran indicios de un consumo de riesgo, perjudicial o dependiente, se sugiere una atención más especializada y la colaboración con profesionales de la salud mental. Implementar servicios de apoyo y tratamiento dirigidos a este grupo específico podría ser crucial para abordar las implicaciones más serias del consumo de alcohol.

REFERENCIAS

1. Méndez M, Ortiz G, Eligio I, Yáñez B, Villegas M. Percepción del riesgo y consumo de alcohol en adolescentes de preparatoria. *Aquichan*. 2018;18(4):438-448.
2. Swahn M, Palmier J, Benegas A, Sinson F. Alcohol marketing and drunkenness among students in the Philippines: Findings from the nationally representative Global School-based Student Health Survey. *BMC Public Health*. 2013;13:1159.
3. Htet H, Saw Y, Saw T, Htun N, Lay K, Cho S, et al. Prevalence of alcohol consumption and its risk factors among university students: A cross-sectional study across six universities in Myanmar. *PLoS One*. 2020;15(2):e0229329.
4. Farfán M, Estrada E, Lavilla W, Ulloa N, Calcina D, Meza L, et al. Mental health in the post-pandemic period: Depression, anxiety, and stress in Peruvian university students upon return to face-to-face classes. *Sustainability*. 2023;15(15):11924.
5. Ttito S, Estrada E, Mamani M. Estilos de vida en los estudiantes de una universidad privada: Un estudio descriptivo. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023;4:630.
6. Davoren M, Cronin M, Perry I, O'Connor K. Alcohol consumption among university students: A typology of consumption to aid the tailoring of effective public health policy. *BMJ Open*. 2016;6(11):e011815.
7. Davoren M, Shiely F, Byrne M, Perry I. Hazardous alcohol consumption among university students in Ireland: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006045.
8. Tosevski D, Milovancevic M, Gajic S. Personality and psychopathology of university students. *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23(1):48-52.
9. Năsui B, Ungur R, Talaba P, Varlas V, Ciuciuc N, Silaghi C, et al. Is alcohol consumption related to lifestyle factors in Romanian university students? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1835.
10. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial del alcohol y la salud. Ginebra: OMS; 2018.
11. Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre la situación del alcohol y la salud en la Región de las Américas. Washington, D.C.: OPS; 2021.
12. Pourmohammadi B, Jalilvand M. Prevalence of alcohol consumption and related factors among students of higher education centers in one of the northeastern cities of Iran. *AIMS Public Health*. 2019;6(4):523-533.
13. Pires C, Mussi F, Souza R, Silva D, Santos C. Consumo de bebidas alcohólicas entre estudantes de enfermagem. *Acta Paul Enferm*. 2015;28(4):301-307.
14. Brandão Y, Correia D, De Farias M, Antunes T, Da Silva L. The prevalence of alcohol consumption among the students newly enrolled at a public university. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011;3(3):345-349.
15. Krieger H, Young C, Anthenien A, Neighbors C. The epidemiology of binge drinking among college-age individuals in the United States. *Alcohol Res*. 2018;39(1):23-30.
16. Hernández R, Mendoza C. Metodología de la investigación: las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta. México: McGraw-Hill; 2018.
17. Organización Mundial de la Salud. AUDIT. Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol. Pautas para su utilización en la Atención Primaria. Suiza: OMS; 2001.
18. Colán A, Rosario F. Análisis psicométrico del cuestionario para la detección del consumo de alcohol -AUDIT en universitarios peruanos. *Veritas et Scientia - UPT*. 2022;11(2):337.
19. Cortaza L, Calixto G, Hernández L, Torres D. Prevalence of alcohol consumption in nursing students. *Medwave*. 2022;22(2):e8712.
20. Méndez A, Salazar J, Castellanos E, González P, Onofre M, Conzatti M, Ortiz I. Consumo de alcohol en estudiantes universitarios de enfermería durante la pandemia por COVID-19. *Health and Addictions/ Salud y Drogas*. 2023;23(2):153-164.
21. Rosero B, Mejías M. Consumo de alcohol y rendimiento académico en estudiantes de enfermería. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2023;3:498.
22. Romero E, Pérula L, Fernández J, Camarelles F. Consumo de alcohol de los estudiantes de Medicina, Enfermería y residentes de Medicina Familiar y Comunitaria. *Aten Primaria*. 2021;53(1):111-113.
23. Mena N, Arroyo F, Miranda C, Galván A. Consumo de alcohol en estudiantes de Licenciatura en Enfermería de la Ciudad de Puebla. *Rev Cub Tecnol Salud*. 2023;14(3):4068.
24. García M, Moreno L, Robles M, Jordán M, Morales N, O'Ferrall C. Patrones de consumo de alcohol en estudiantes universitarios de Ciencias de la Salud. *Enferm Clínica*. 2019;29(5):291-296.
25. Fernández E, Molerio O, García P, Rodríguez Y. Consumo de alcohol y factores relacionados en estudiantes universitarios cubanos. *Rev Haban Cienc Méd*. 2021;20(2):e3248.
26. Montaña MR, Morales Guarín A, Gómez Millán MA, Vera Maldonado A, Gantiva Díaz CA. Consumo de alcohol en estudiantes universitarios. *Psicogente*. 2011;14(25):27-35.

Factores asociados al éxito del destete de la ventilación mecánica en cuidados intensivos pediátrico: estudio transversal

Factor associated with successful weaning from mechanical ventilation in pediatric intensive care: A cross-sectional study

*Mayerli de la Rosa Caldas¹, Cristhian Fernando Felizzola Quintero², Jesús David Ruiz Pérez³, Adriana Arango Luque⁴, Víctor Hugo Estupiñán Pérez⁵

RESUMEN

Introducción: La reducción gradual del soporte ventilatorio es esencial para pacientes críticos, y su éxito depende de las características clínicas y acciones del equipo médico. A pesar de su relevancia, hay escasa investigación en pediatría. **Objetivo:** analizar los factores asociados al éxito del destete de la ventilación mecánica en niños de una unidad de cuidados intensivos en el noroccidente de Colombia. **Método:** Se realizó un estudio transversal analítico con 213 pacientes de 1 a 5 años, que requerían ventilación mecánica por más de 24 horas en 2022. Se utilizó SPSS versión 25 para análisis estadístico, incluyendo descriptivo y analítico. Los factores relacionados con el éxito del destete se identificaron mediante regresión

logística binaria con LR hacia atrás, reportando OR con IC del 95 %. **Resultados:** el 75 % fueron lactantes mayores, sexo masculino, con índice de masa corporal normal (88,7 %). El 67,1 % logró un destete exitoso. Factores asociados al destete incluyeron índice de oxigenación y pH en equilibrio ácido-base normales, mientras que la prueba de destete, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria también influyeron, con bradipnea asociada a menor probabilidad de éxito. **Conclusiones:** el éxito del destete ventilatorio está relacionado con la oxigenación y los valores gasométricos del individuo.

Palabras clave: Desconexión del ventilador, extubación traqueal, unidades de cuidado intensivo pediátrico, factores de riesgo.

SUMMARY

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.6>

ORCID 0000-000108301-7534¹
ORCID 0009-0009-7654-8922²
ORCID 0000-0002-3102-0583³
ORCID 0000-0002-2953-2225⁴
ORCID 0000-0001-8844-5795⁵

*1Universidad Santiago de Cali, Maye.19r@gmail.com,
2Universidad de Pamplona, cris_241997@hotmail.com,
3Universidad del Sinú, medicinejesus@gmail.com,

Recibido: 6 de mayo 2024
Aceptado: 28 de junio 2024

Introduction: The gradual reduction of ventilatory support is essential for critically ill patients, and its success depends on the clinical characteristics and actions of the medical team. Despite its relevance,

⁴Universidad del Bosque, aarango33@areandina.edu.co,
⁵Universidad Santiago de Cali, victor.estupinan00@usc.edu.co,

Autor de correspondencia: *Mayerli de la Rosa Caldas, Maye.19r@gmail.com, CALLE 45 #121A-39, ciudad pacifica, Cali-Colombia, +57 3172255201.

there is limited research in pediatrics. **Objective:** To analyze the factors associated with the success of mechanical ventilation weaning in children from an intensive care unit in the northwest region of Colombia. **Methods:** A cross-sectional analytical study was conducted with 213 patients aged 1 to 5 years who required mechanical ventilation for more than 24 hours in 2022. SPSS version 25 was used for statistical analysis, including descriptive and analytical approaches. Factors related to weaning success were identified through binary logistic regression with backward LR, reporting OR with 95 % CI. **Results:** 75 % were older male infants with normal body mass index (88.7 %). 67.1 % achieved successful weaning. Factors associated with weaning included normal oxygenation index and pH in acid-base balance. In the weaning trial, oxygen saturation and respiratory rate were also influenced, with bradypnea associated with a lower success probability. **Conclusion:** Successful ventilatory weaning is related to patient oxygenation and gasometric values.

Keywords: Ventilator disconnection, tracheal extubation, pediatric intensive care units, risk factors.

INTRODUCCIÓN

En las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de todo el mundo, la ventilación mecánica (VM) es una herramienta ampliamente utilizada. Sin embargo, a pesar de su impacto en la supervivencia, puede conllevar múltiples complicaciones pulmonares y extrapulmonares (1,2). Se ha observado que prolongar innecesariamente la ventilación mecánica conlleva un aumento en el riesgo de traumatismos en las vías respiratorias, infecciones y extubaciones no planificadas. Para minimizar los daños ocasionados por la VM prolongada, los profesionales de la salud deben evaluar de forma continua la viabilidad de iniciar la reducción gradual del soporte ventilatorio (destete ventilatorio), un proceso complejo que ocupa el 40 % del tiempo total de la ventilación, según lo reportado por algunos autores (3-5). Se ha reportado que la incidencia de fracaso en la extubación oscila entre el 16 % y el 22 % cuando la decisión de extubar se basa en criterios clínicos subjetivos. Desde la década de los 90, se ha demostrado que implementar un protocolo diario de evaluación en pacientes para establecer su capacidad de iniciar el destete reduce el tiempo de ventilación mecánica. Sin embargo, aún no

existe evidencia concluyente que respalde una técnica estandarizada en pediatría (6). En la práctica clínica, el destete implica la transición de soporte ventilatorio total a trabajo respiratorio espontáneo, disminuyendo gradualmente parámetros como la frecuencia respiratoria, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y la presión de soporte (PS) (7).

El destete de la ventilación mecánica se puede realizar sin grandes dificultades en la mayoría de los pacientes pediátricos, sin embargo, en algunos puede constituir un desafío importante, particularmente porque cuando este proceso fracasa empeora el pronóstico clínico (8,9). Dada la situación, identificar los factores que contribuyen al éxito del destete es esencial, especialmente al considerar la escasa evidencia disponible en la población pediátrica, lo poco concluyente de los resultados hasta ahora publicados y el hecho de que gran parte de las recomendaciones provienen de estudios realizados en adultos.

Por lo anterior, el presente estudio tiene como propósito determinar los factores asociados al éxito del destete de la ventilación mecánica en niños de 1 a 5 años en una unidad de cuidados intensivos pediátricos en Colombia. Se encontró que el éxito del destete está asociado con la oxigenación y los valores gasométricos del paciente. Estos hallazgos sugieren la importancia de evaluar de manera continua la viabilidad de iniciar la reducción gradual del soporte ventilatorio para minimizar riesgos asociados con la ventilación prolongada en esta.

Sujetos y metodología

Diseño y participantes

Estudio de corte transversal en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos comprendidos en edades de 1 y 5 años, sometidos a ventilación mecánica por más de 24 horas en una unidad de cuidados intensivos en el noroccidente colombiano, durante el año 2022. Se excluyeron los pacientes con traqueostomía, aquellos diagnosticados con trauma raquímedular que comprometía las vértebras cervicales 3 a 5,

enfermedades neuromusculares, traqueomalacia o información incompleta en las historias clínicas.

VARIABLES DE ESTUDIO

La información se obtuvo a partir de registros clínicos. Se incluyeron variables sociodemográficas y antropométricas, tales como: edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Por otro lado, se recopilaron datos relacionados con los signos vitales previos al proceso de destete ventilatorio y los hallazgos de la gasometría arterial. Cada variable (pH, PCO_2 , PaO_2 , $SatO_2$) se expresó en términos categóricos. El índice de oxigenación se calculó mediante la relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (FIO_2).

Respecto al proceso de destete ventilatorio, se extrajo información sobre el uso o no de sedantes, el modo ventilatorio empleado para la reducción gradual del soporte ventilatorio, además de los parámetros programados y monitorizados. Dadas las divergencias entre los parámetros programados en cada modo ventilatorio, los datos relacionados con este tópico se analizaron en 4 subgrupos: modo de presión de soporte, ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) + volumen garantizado, SIMV + presión de soporte y SIMV.

La prueba de destete se expresó como: realización o no de una prueba de respiración espontánea. Se consideró como variable desenlace el destete exitoso, el cual se definió como la capacidad del individuo de mantenerse sin ventilación mecánica por más de 48 horas después de la extubación.

Se consideran variables gasométricas óptimas las siguientes: pH equilibrio ácido - base: (7,35 - 7,45 mmHg), Normocapnia: PCO_2 (7,35 - 7,45 mmHg), Normoxemia: PaO_2 (60 - 100 mmHg), saturación de oxígeno normal: (91-95 %), índice de oxigenación normal: (> 300).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ejecutó mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.

Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo en el cual las variables se expresaron en frecuencia absoluta y porcentaje. Además, se calculó la prevalencia del éxito del destete ventilatorio en la muestra estudiada.

La comparación de proporciones de las variables sociodemográficas, clínicas y ventilatorias entre los grupos de destete exitoso y destete no exitoso se realizó utilizando la prueba de Chi-Cuadrado, asumiendo un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Finalmente, para identificar las variables que se asociaron de manera independiente al desenlace, se llevó a cabo una regresión logística binaria. Se emplearon las variables que en el análisis bivariado presentaron significancia estadística. Los resultados del modelo se presentaron como ODDS ratio acompañados de su respectivo intervalo de confianza al 95 %. El modelo fue ajustado para controlar la posible influencia de variables de confusión como el índice de masa corporal y la edad de los pacientes.

Se adoptaron las declaraciones de Belmont y Helsinki como marco ético, guiados por el principio de respeto a las personas, que reconoce la autonomía de los participantes y protege a aquellos que no pueden ejercer autonomía debido a condiciones especiales. El manuscrito cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Fundación Amigos de la Salud en la ciudad de Montería, Colombia, con el NIT: 81200522-1. Es importante destacar que, dado el tipo de estudio que no implica experimentos en pacientes pediátricos, no se requiere consentimiento informado. Además, los datos se recopilaron de manera retrospectiva.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, un total de 229 pacientes pediátricos recibieron ventilación mecánica invasiva por más de 24 horas. Se excluyeron 6 pacientes con traqueostomía, 2 con lesiones medulares y 8 con datos clínicos incompletos. Finalmente, se analizaron 213 pacientes. El Cuadro 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas.

Cuadro 1. Característica sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados (n=213)

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
Lactante mayor	160	75,1
Preescolar	53	24,9
Género		
Femenino	84	39,4
Masculino	129	60,6
IMC		
Normal	189	88,7
Bajo	13	6,1
Alto	11	5,2
Patología de ingreso		
Sistema respiratorio	116	54,5
Sistema nervioso	20	9,4
Sistema inmunológico	10	4,7
Sistema musculoesquelético	9	4,2
Gasometría arterial		
pH		
Acidosis	65	30,5
Alcalosis	18	8,5
Equilibrio ácido-base	130	61
PCO₂		
Hipercapnia	37	17,4
Hipocapnia	54	25,4
Normocapnia	122	57,3
PaO₂		
Hiperoxemia	16	7,5
Hipoxemia	14	6,6
Normoxemia	183	85,9
Saturación de oxígeno		
Alto	120	56,3
Bajo	9	4,2
Normal	84	39,4
Índice de oxigenación		
Normal	106	49,8
Leve	64	30
Moderado-grave	43	20,1

IMC: Índice de masa corporal, pH: potencial de hidrógeno, PCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, PAO₂: Presión parcial de oxígeno.

Como se indica en el Cuadro 2, el 67,1 % (n:143) de los pacientes tuvieron un destete exitoso de la ventilación mecánica. El modo ventilatorio usado con mayor frecuencia fue la presión de soporte 64,8 % (n:138). Además, se tomó en consideración la relación entre los modos ventilatorios y los parámetros programados con

respecto al éxito en el destete ventilatorio por subgrupos (modo de presión de soporte 64,8 % (n:138) pacientes, SIMV + volumen garantizado: 26,3 % (n:56) pacientes y SIMV + presión de soporte: 8,5 % (n:18) pacientes). Esto se debe a que algunos parámetros no son aplicables para todos los modos de ventilación mecánica.

Cuadro 2. Característica del destete de los pacientes estudiados (n=213)

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Éxito en el destete		
Exitoso	143	67,1
No exitoso	70	32,9
Modo ventilatorio		
Presión soporte	138	64,8
SIMV + volumen garantizado	56	26,3
SIMV + presión soporte	18	8,5
Prueba de destete		
PRE con presión soporte	164	77
Retiro de soporte ventilatorio y evaluar	22	10,3
Ninguno	27	12,7

PRE: Prueba de respiración espontánea, SIMV: Ventilación mandatoria intermitente sincronizada

En el Cuadro 3 se observa que, si bien en ambos grupos el modo de presión de soporte fue el más común, el porcentaje de sujetos sometidos a este modo ventilatorio varió significativamente (éxito del destete 70,6 % (n:101) frente a destete no exitoso 52,9 % (n:37), p=0,001). Además, se observó un mayor porcentaje de pacientes con valores normales de índice de oxigenación (68,5 % (n:98) versus a 11,4 % (n:8), p=0,001) en el grupo de éxito de destete en comparación con el grupo de fracaso. Respecto a la gasometría arterial, los pacientes que fueron destetados exitosamente presentaron con mayor frecuencia un equilibrio ácido-base normal (68,5 % (n:96) vs. 48,6 % (n:34) p=0,015), niveles normales de PCO₂ (69,9 % (n:100) vs. 31,4 % (n:22), p=0,001) y una tendencia hacia la normoxemia (89,5 % (n:128) 78,6 % (n:55), p=0,001).

FACTORES ASOCIADOS AL ÉXITO DEL DESTETE DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Cuadro 3. Análisis bivariado entre las características clínicas y el éxito del destete ventilatorio

Variables	Valor P *	OR	IC
Modo ventilatorio			
Presión soporte	< 0,001		
SIMV + volumen garantizado			
SIMV + presión soporte			
Índice de oxigenación			
Normal	< 0,001		
Leve			
Moderado – severo			
Prueba de destete			
Retiro de soporte ventilatorio y evaluar conducta	< 0,001		
Prueba de respiración espontánea con presión soporte			
No se realiza prueba			
Sistema respiratorio			
Sí	0,742	0,957	(0,733 - 1,248)
No	1,053	(0,774 - 1,433)	
Sistema neurológico			
Sí	0,302*	0,681	(0,258-1,798)
No		1,037	(0,952 - 1,130)
Sistema inmunológico			
Sí	0,428*	1,362	(0,397 - 4,671)
No	0,984	(0,920 - 1,052)	
Sistema musculoesquelético			
Sí	0,615*	1,021	(0,263 - 3,964)
No	0,999	(0,941-1,061)	
pH			
Equilibrio ácido-base			
Alcalosis			
Acidosis			
PCO₂			
Normocapnia			
Hipocapnia			
Hipercapnia			
PaO₂			
Normoxemia			
Hipoxemia			
Hiperoxemia			
Saturación de oxígeno			
Normal			
Bajo			
Alto			

Finalmente, el modelo obtenido fue estadísticamente significativo (p=0,0001) y logró explicar el 66 % de la variabilidad del desenlace clínico evaluado. Las variables que se asociaron de forma independiente al éxito

del destete de la ventilación mecánica fueron el índice de oxigenación normal (PaO₂/FiO₂) (OR= 12,558 IC 95 % 1,715 – 91,946 p=0,013) y pH en su equilibrio ácido-base (OR= 7,260 IC 95 % 1,203 – 43,809 p=0,031) (Cuadro 4).

Cuadro 4. Factores asociados al éxito del destete de la ventilación mecánica en los pacientes pediátricos estudiados

Variable	Odd Ratio	IC 95 %		Valor p
		LI	LS	
Índice de oxigenación (normal)	12,558	1,715	91,946	0,013
Prueba de destete (retiro de soporte ventilatorio y evaluar conducta)	0,186	0,036	0,955	0,044
pH (equilibrio ácido-base)	7,260	1,203	43,809	0,031
Saturación de oxígeno (normal)	0,244	0,094	0,632	0,004
Frecuencia respiratoria (bradipnea)	0,019	0,001	0,263	0,003

DISCUSIÓN

Se analizaron las características socio-demográficas y clínicas relacionadas con el éxito del destete ventilatorio en niños de 1 a 5 años bajo ventilación mecánica en una unidad de cuidados intensivos. De acuerdo con los Odds Ratios (OR), las variables significativamente relacionadas con el éxito en el destete ventilatorio fueron el índice de oxigenación normal y el equilibrio ácido-base del pH. Un índice de oxigenación adecuado y un pH equilibrado son esenciales para aumentar las probabilidades de éxito en el destete. La prevalencia de destete exitoso en esta muestra fue del 67,1 %, una cifra inferior a la reportada en otros estudios que reportan tasas de éxito entre el 80 % y 96 % (10-14). Estas diferencias pueden atribuirse a diversos factores, como los diseños de estudio, orientación temporal (prospectivo o retrospectivo), la edad de los pacientes, la variación en el número de participantes y centros hospitalarios, lo que puede reflejar variaciones específicas en la población estudiada o en los protocolos de cuidado utilizados. Estos hallazgos subrayan la importancia de monitorear y optimizar estos parámetros críticos durante el proceso de destete, y sugieren la necesidad de ajustar los protocolos clínicos para mejorar los resultados en esta población.

En relación con el modo ventilatorio utilizado para el destete, se destaca que la presión de soporte fue el enfoque más común en ambos grupos, siendo más predominante en el grupo con destete exitoso (70,6 % frente a 52,9 %). Curiosamente, ningún paciente en el grupo de éxito fue sometido a ventilación en SIMV, en contraste con un solo

paciente en el grupo de destete fallido. Este hallazgo contribuye a la discusión sobre la elección de los modos de presión de soporte y SIMV, así como su influencia en los resultados del destete ventilatorio. Valenzuela y col. (6) sugieren que la SIMV es ampliamente utilizada para la reducción gradual del soporte ventilatorio en esta población. Además, Silva y col. (15) observaron que, durante el proceso previo a la extubación, el 28 % de los pacientes emplearon presión de soporte y el 40 % fue manejado con el modo SIMV. Estos autores encontraron que el éxito del destete fue más común en pacientes sometidos a SIMV en comparación con un modo completamente espontáneo. El uso infrecuente de SIMV solo, se argumenta en que la combinación de SIMV con presión de soporte permite una mejor adaptación ventilatoria, al reducir la resistencia de las vías aéreas artificiales durante la fase espontánea, mejorando la comodidad de la persona. Esta noción es respaldada por investigaciones previas multicéntricas (16).

Es necesario resaltar que, en años recientes, la presión de soporte como modo único ha ganado importancia. Esta tendencia se refleja en la presente investigación y en un estudio de alcance internacional realizado por Farias y col. (17). En este último, que involucró a 2 156 niños en 70 unidades de cuidados intensivos de 9 países latinoamericanos, se encontró que, en la reducción gradual del soporte ventilatorio el 37 % de los pacientes utilizaron presión de soporte, el 33 % SIMV y el 11 % SIMV + presión de soporte. Este panorama sugiere una evolución en las prácticas de destete ventilatorio en pediatría. La evaluación previa al destete ventilatorio en UCIP, permite al equipo de salud

evaluar la capacidad del paciente para retomar la respiración espontánea. En el presente estudio, el 76 % de los pacientes se sometieron a una prueba de respiración espontánea con presión de soporte, siendo esta prueba más frecuente en pacientes con destete exitoso, lo que coincide con investigaciones previas (18,19). Aunque el hallazgo anterior es importante, la información por sí sola no es suficiente dado que la efectividad de la prueba de respiración espontánea con presión de soporte depende de factores como momento de inicio, niveles de presión y duración (20,21). Aunque el análisis bivariado mostró variación significativa en el uso de presión de soporte entre grupos, en el modelo final no se asoció de manera independiente con el éxito del destete, lo que se puede explicar, entre otras cosas, con el hecho que dependiendo de los niveles utilizados, se puede subestimar el trabajo respiratorio real de los pacientes hasta en un 147 %, lo que deriva en un incapacidad de sostener la respiración espontánea tras la extubación, como lo han puesto en evidencia otros autores (22).

Por otra parte, la SAFI fue normal con mayor frecuencia en pacientes que tuvieron éxito en el destete. Esto está relacionado con que valores anormales en este índice reflejan problemas de oxigenación, posibles cambios en la mecánica ventilatoria y, por lo tanto, mayor susceptibilidad a tener peores desenlaces clínicos. Al respecto, un estudio documentó que los pacientes con niveles bajos en la relación entre la saturación de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno tienen una peor evolución clínica e incluso un mayor riesgo de mortalidad (23). El uso de sedantes antes y durante el proceso de destete ha sido controvertido (24,25). En el presente estudio, los pacientes que fracasaron en el destete ventilatorio estaban bajo sedación con mayor frecuencia durante la reducción del soporte ventilatorio. Algunos autores han señalado que la administración incorrecta de estos medicamentos puede causar debilidad en la musculatura inspiratoria, dificultando el retiro de la ventilación. Además, el uso inadecuado de sedantes durante la prueba de respiración espontánea puede generar problemas debido a variaciones en el estado de conciencia (3). Randolph y col. (16) indicaron que la sedación en las primeras 24 horas del destete predice el fracaso

del proceso, con tasas de fracaso que varían del 7 % al 32 % según la dosis de los sedantes.

En el modelo final de esta investigación, se demuestra que la variable de oxigenación como índice de oxigenación - normal (OR= 12,558 IC 95 % 1,715 – 91,946 p=0,013), se asocia con el destete exitoso. Este resultado se puede explicar fisiológicamente: una mejor oxigenación permite que el paciente responda adecuadamente a las demandas metabólicas durante la transición de la ventilación mecánica controlada a la ventilación espontánea. Cuando los niveles de oxígeno en la sangre son adecuados, los tejidos reciben suficiente oxígeno para mantener las funciones metabólicas básicas, lo que facilita el proceso de destete. Por ello, en la práctica se sugieren valores normales de índice de oxigenación por encima de 200 para aumentar la posibilidad de éxito en el proceso (26). En todo caso, es esencial mencionar que no todos los estudios muestran resultados uniformes. Un claro ejemplo es la investigación de Laham y col. (27), en la que se encontró que la saturación de oxígeno normal no redujo la probabilidad de fracaso de la extubación (OR: 0,82 IC 95 % 0,55-1,50, p= 0,45). En el estudio de Esteban y col. (4), en cuanto a estrategias de destete y extubación, encontraron que, aunque la saturación de oxígeno normal es importante, otros factores como la capacidad ventilatoria y la estabilidad hemodinámica son determinantes en el proceso de destete y extubación del paciente. En contraste, en nuestro estudio, la saturación de oxígeno arrojó resultados significativos; sin embargo, es importante notar que la OR= 0,244 resultante es bastante baja, lo que concuerda con los hallazgos previos que sugieren que la saturación de oxígeno no está relacionada de manera significativa con el éxito del destete ventilatorio. Esto se debe a que la saturación de oxígeno es un signo vital indirecto, susceptible a influencias como el estado del paciente, la temperatura y el equipo médico utilizado. En estos casos, es más confiable utilizar otras medidas, como los gases arteriales, para lograr una mayor sensibilidad y especificidad.

En el presente estudio, no se observó una asociación entre la frecuencia respiratoria y el resultado del proceso de destete ventilatorios, sin embargo, la frecuencia respiratoria es una variable que responde rápidamente a cambios

en la mecánica ventilatoria, especialmente durante la disminución del soporte. Un reciente metaanálisis informó que los pacientes con éxito del destete tenían una frecuencia respiratoria significativamente más baja (28). Es relevante mencionar que aquellos pacientes que lograron un destete exitoso tuvieron una mayor tasa de supervivencia, lo cual es una consecuencia de su buena evolución clínica en la mayoría de los casos. Sin embargo, es importante considerar que, incluso después de un destete exitoso, algunos pacientes podrían enfrentar desenlaces fatales en la unidad de cuidados intensivos o tras su alta. Esto se debe a que la mortalidad está influenciada por diversas variables adicionales, como la cronicidad de la enfermedad, comorbilidades y la salud preexistente de cada paciente (29).

La fortaleza principal de este estudio radica en ser uno de los pocos realizados en Colombia, lo que le otorga un valor significativo como recurso para la toma de decisiones clínicas y la formulación de protocolos en la región. Este estudio proporciona datos locales específicos que son esenciales para adaptar las prácticas médicas a las particularidades de la población colombiana, lo cual puede mejorar la eficacia y la eficiencia de los tratamientos aplicados. Esto es particularmente importante en un contexto donde la evidencia local es limitada.

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio incluyen su diseño retrospectivo, que limita la disponibilidad de datos detallados sobre variables como el uso de sedantes y el proceso de destete. Además, la recopilación retrospectiva de datos puede introducir sesgos de información debido a errores de registro o inconsistencias. Sin embargo, para controlar estos posibles sesgos, se asignaron dos autores responsables de garantizar la consistencia de la información. Ambos autores recolectaron los datos de las historias clínicas y se reunieron para evaluar minuciosamente la calidad de los datos. Aunque se destaca la existencia de un protocolo de destete en el centro hospitalario, hubiese sido pertinente haber realizado el estudio en varios centros hospitalarios para mejorar la representatividad y generalizar a una población más amplia y así evaluar la efectividad de

una intervención en diferentes contextos y condiciones.

DECLARACIONES

Conflictos de interés

No se informó de ningún posible conflicto de intereses relevante para este artículo.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Agradecimientos

Fundación Universitaria del Areandina y Fundación amigos de la salud.

REFERENCIAS

1. Lourenção ML, Carvalho WB. Pediatric ventilation weaning. Desmame ventilatorio em pediatria. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(3):333-336.
2. Kollisch-Singule M, Ramcharran H, Satalin J, Blair S, Gatto LA, Andrews PL, et al. Mechanical ventilation in pediatric and neonatal patients. *Front Physiol*. 2021;12:805620.
3. Elisa P, Francesca C, Marco P, Davide V, Laura Z, Fabrizio Z, et al. Ventilation Weaning and Extubation Readiness in Children in Pediatric Intensive Care Unit: A Review. *Front Pediatr*. 2022;10:867739.
4. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:170-177.
5. Huo Y, Guo S, Zhang K, Zhang T, Li B, Zhang Q, et al. A clinical study on the ability of the integrative weaning index to predict weaning from mechanical ventilation. *Ann Palliat Med*. 2020;9(5):3162-3169.
6. Valenzuela J, Araneda P, Cruces P. Weaning from mechanical ventilation in paediatrics. State of the art. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(3):105-112.
7. Tume L, Kneyber M, Blackwood B, Rose L. Mechanical Ventilation, Weaning Practices, and Decision Making in European PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(4):e182-e188.
8. Saengsin K, Sittiwangkul R, Borisuthipandit T, Trongtrakul K, Tanasombatkul K, Phanacharoensawad

- T, et al. Predictive factors of extubation failure in pediatric cardiac intensive care unit: A single-center retrospective study from Thailand. *Front Pediatr.* 2023;11:1156263.
9. Gaies M, Tabbutt S, Schwartz SM, Bird GL, Alten JA, Shekerdemian LS, et al. Clinical Epidemiology of Extubation Failure in the Pediatric Cardiac ICU: A Report from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(9):837-845.
 10. Leclerc F, Noiset O, Botte A, Binoche A, Chaari W, Sadick A, et al. Weaning from invasive mechanical ventilation in pediatric patients (excluding premature neonates). *Archives de Pediatrie: Organe Officiel de la Societe Francaise de Pediatrie.* 2010;17(4):399-406.
 11. Baisch SD, Wheeler WB, Kurachek SC, Cornfield DN. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3):312-318.
 12. Zilles K. Risk factors for extubation failure in mechanically ventilated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:166-170.
 13. Simonassi J, Bonora J. Prevalence of extubation and associated risk factors at a tertiary care pediatric intensive care unit. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(2):87-93.
 14. Abdo M, Talat M, Zamzam S. Difficult weaning from mechanical ventilation in the pediatric ICU. *Ain-Shams Journal of Anaesthesiology.* 2014;7(1):76-79.
 15. Silva-Cruz A, Velarde-Jacay K, Carreazo N, Escalante-Kanashiro R. Risk factors for extubation failure in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018;30(3):294-300.
 16. Randolph G, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, et al. Effect of mechanical ventilation weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2561-2568.
 17. Farias J, Fernández A, Monteverde E, Flores J, Baltodano A, Menchaca A, et al. Latin-American Group for Mechanical Ventilation in Children. Mechanical ventilation in pediatric intensive care units during the season for acute lower respiratory infection: A multicenter study. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(2):158-164.
 18. Meligy BS, Kamal S, El Sherbini SA. Mechanical ventilation practice in Egyptian pediatric intensive care units. *Electron Physician.* 2017;9(5):4370-4377.
 19. Foronda FK, Troster EJ, Farias JA, Barbas CS, Ferraro AA, Faria LS, et al. The impact of daily evaluation and spontaneous breathing test on the duration of pediatric mechanical ventilation: A randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2011;39(11):2526-2533.
 20. Van Dijk J, Blokpoel R, Abu-Sultaneh S, Newth C, Khemani R, Kneyber M. Clinical Challenges in Pediatric Ventilation Liberation: A Meta-Narrative Review. *Pediatr Crit Care Med.* 2022;23(12):999-1008.
 21. Loberger J, Watson C, Clingan E, Petrusnek S, Aban I, Prabhakaran P. Pediatric Ventilator Liberation: One-Hour Versus Two-Hour Spontaneous Breathing Trials in a Single Center. *Respiratory Care.* 2023; 68(5) 2023: 649-657.
 22. Kheman R, Hotz J, Morzov R, Flink R, Kamercar A, Lafortune M, et al. Pediatric extubation readiness tests should not use pressure support. *Intensive Care Med.* 2016;42:1214-1222.
 23. Miranda M, López J, Martínez M, Carrillo A. Relación de la relación PaO₂/FiO₂ y SatO₂/FiO₂ con la mortalidad y la duración de ingreso en niños críticamente enfermos. *An Pediat.* 2012;76(1):16-22.
 24. Blackwood B, Tume L, Morris K, Clarke M, McDowell C, Hemming K, et al. Effect of a Sedation and Ventilator Liberation Protocol vs Usual Care on Duration of Invasive Mechanical Ventilation in Pediatric Intensive Care Units: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(5):401-410.
 25. Curley M, Wypij D, Watson R, Grant M, Asaro L, Cheifetz I, et al. RESTORE Study Investigators and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Protocolized sedation vs usual care in pediatric patients mechanically ventilated for acute respiratory failure: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(4):379-389.
 26. Puello A, Peñaranda D. Predictores de extubación fallida en el paciente pediátrico y neonatal. *Rev Ciencias Bioméd.* 2021;10(4):256-264.
 27. Laham J, Breheny P, Rush A. Do clinical parameters predict first planned extubation outcome in the pediatric intensive care unit? *J Intensive Care Med.* 2015;30(2):89-96.
 28. Ng P, Tan H, Ma Y, Sultana R, Long V, Wong J, et al. Tests and Indices Predicting Extubation Failure in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pulm Ther.* 2023;9(1):25-47.
 29. Pollack M, Holubkov R, Funai T, Berger JT, Clark AE, Meert K, et al. Simultaneous Prediction of New Morbidity, Mortality, and Survival Without New Morbidity from Pediatric Intensive Care: A New Paradigm for Outcomes Assessment. *Crit Care Med.* 2015;43(8):1699-1709.

Relation between serum levels of advanced glycation end products and omentin in type 2 diabetes mellitus subjects

Relación entre los niveles séricos de los productos finales de glicación avanzada y la omentina en sujetos con diabetes mellitus tipo 2

Vifriana¹, Liong Boy Kurniawan^{2*}, Nurahmi², Andi Alfian Zainuddin³, Husaini Umar⁴, Andi Ariyandy⁵

SUMMARY

Diabetes mellitus Type 2 (DMT2) is a chronic disease characterized by high levels of sugar in the blood (hyperglycemia) that can cause serious, potentially life-threatening complications. Chronic hyperglycemia, combined with oxidative stress, is known to enhance the formation of advanced glycation end products (AGEs) as a normal consequence of metabolism. Continued elevation of AGEs is known to contribute to the complications of diabetes by raising intracellular oxidative stress. It has been suggested that Omentin is negatively correlated with oxidative stress. Omentin is an adipokine with anti-inflammatory and anti-insulin resistance properties synthesized abundantly in the

visceral adipose tissue. The current study aims to determine the association between serum AGEs and Omentin levels in type 2 DM subjects. This study utilized a cross-sectional design and involved 62 subjects with type 2 DM, comprising 23 males and 39 females. The findings demonstrated no significant relation between the serum AGE and Omentin level in overall type 2 DM patients ($p=0.054$, $r=0.246$). Furthermore, no notable relationship was observed between serum level of AGEs and Omentin in male subjects with type 2 DM ($p=0.485$, $r=0.153$). Similarly, no significant relationship was found between AGEs and Omentin serum levels in female subjects with type 2 DM ($p=0.478$, $r=0.117$).

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, serum AGEs, serum Omentin

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.7>

ORCID: 0000-0002-2633-0441²
ORCID: 0000-0003-4436-3906³
ORCID: 0000-0002-6529-2986⁴
ORCID: 0000-0002-6492-5235⁵

¹Master of Biomedical Science, Postgraduate Program, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

²Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

³Department of Public Health, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia / Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, South Sulawesi, Indonesia

Recibido: 21 de junio 2024
Aceptado: 5 de julio 2024

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica caracterizada por niveles elevados de azúcar en la sangre (hiperglucemia) que pueden causar complicaciones graves y potencialmente mortales. Se sabe que la hiperglucemia crónica, en combinación con el estrés oxidativo, incrementa la formación de productos finales de glicación avanzada (AGE), que se

⁵Department of Physiology, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia.

Corresponding Author: Liong Boy Kurniawan, E-mail: liongboykurniawan84@gmail.com
Phone: +6281241738007, Address: Jln Perintis Kemerdekaan KM 10 Makassar

forman como consecuencia normal del metabolismo. Se sabe que la elevación continua de los AGE contribuye a las complicaciones de la diabetes al aumentar el estrés oxidativo intracelular. Se ha sugerido que la Omentina se correlaciona negativamente con el estrés oxidativo. La Omentina es una adipocina con propiedades antiinflamatorias y antirresistencia a la insulina que se sintetiza abundantemente en el tejido adiposo visceral. El estudio actual tiene como objetivo determinar la asociación entre los AGE séricos y los niveles de Omentina en sujetos con DM tipo 2. Este estudio utilizó un diseño transversal e involucró a 62 sujetos con DM tipo 2, 23 hombres y 39 mujeres. Los hallazgos demostraron que no existe una relación significativa entre los niveles séricos de AGE y de Omentina en pacientes con DM tipo 2 en general ($p = 0,054$, $r = 0,246$). Además, no se observó una relación notable entre el nivel sérico de AGE y Omentina en sujetos masculinos con DM tipo 2 ($p=0,485$, $r=0,153$). De manera similar, no se encontró una relación significativa entre los AGE y el nivel sérico de Omentina en mujeres con DM tipo 2 ($p = 0,478$, $r = 0,117$).

Palabras clave: *Diabetes mellitus tipo 2, AGE séricos, omentina sérica.*

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a disease of metabolic dysregulation, most notably abnormal glucose metabolism, accompanied by characteristic long-term complications. Complications from diabetes can be classified as microvascular or macrovascular. Microvascular complications include nervous system damage (neuropathy), renal system damage (nephropathy), and eye damage (retinopathy). Macrovascular complications include cardiovascular disease, stroke, and peripheral vascular disease (1). Furthermore, diabetes mellitus is among the immunocompromised conditions, signifying a weakened immune system that heightens susceptibility to complications and increases vulnerability to infections in individuals (2). During the current COVID-19 pandemic, individuals diagnosed with DMT2 also tend to be more vulnerable to diseases and worsening inflammatory reactions. Advanced glycation end-products are a complex and heterogeneous group of compounds implicated in diabetes-related complications. It is unknown if they are the cause or the consequence of the complications

observed. An increase in the levels of Advanced Glycation End Products (AGEs) in the body is one of the factors that can exacerbate complications in type 2 diabetes mellitus, and measuring serum AGE levels is considered a highly accurate method for evaluating the true impact of chronic hyperglycemia (3).

Advanced glycation end products (AGEs) are proteins or lipids that become glycated due to exposure to the carbamyl group of reducing sugars. When blood glucose levels remain consistently high, glycation reactions increase, ultimately leading to an elevated formation of AGEs. The increased accumulation of AGEs can play a part in the onset of complications which is associated with diabetes, including eye diseases, nerve damage, kidney diseases, and cardiovascular problems. AGEs are pro-inflammatory compounds that affect the normal function of proteins and trigger inflammatory responses and oxidative stress, all of which are risk factors associated with type 2 diabetes (4).

Omentin is a protein classified as an adipokine, possessing anti-inflammatory properties. Numerous studies have indicated that serum Omentin levels were significantly lower in diabetic patients compared with the control and also during insulin resistance and obesity. A meta-analysis revealed a significant reduction in serum Omentin levels among patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (DMT2), suggesting that omentin-1 is important for glucose metabolism (5). This implies that with increasing insulin resistance, the body tends to produce less Omentin, leading to reduced responsiveness of body cells to insulin. This condition can impact the production and function of Omentin. Inflammation caused by adiposity can disrupt the production and release of omentin by adipose tissues, affecting the ability of adipose tissues to function properly (6).

Earlier investigations have primarily explored the correlation between AGEs and DMT2 and Omentin and obesity. Currently, there are no studies assessing the relationship between the level of serum AGEs and the reduction in the level of serum Omentin among individuals suffering from type 2 diabetes mellitus (DMT2). Therefore, the current study aims to investigate a potential association between the elevation of

serum AGE levels and the reduction of serum Omentin levels in type 2 DMT2 subjects, which could exacerbate type 2 DMT2 complications.

METHOD

Study Design and Population

The current research employed an analytical observational method and a cross-sectional study design. Type 2 diabetes mellitus (DMT2) patients visiting Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar, for treatment, were determined as the study population. The study was conducted from October to November 2023. The inclusion criteria were male and female patients with type 2 DMT2 aged >18 years who received information and willingly to participate in the research by providing informed consent. The exclusion criteria included patients taking corticosteroids, those with genetic polymorphisms, those experiencing infections or malignancies, and those exhibiting serum jaundice, lipemia, or hemolysis. There were 62 samples involved in the study, comprising 23 males and 39 females. This study was carried out at the Laboratory of Hasanuddin University Medical Research Center (HUM-RC), Makassar. Ethical approval for the study was obtained from the Health Research Ethics Committee (KEPK), Faculty of Medicine, Hasanuddin University, RSPTN-UH, with Ethical Approval Number 826/UN4.6.4.5.31/PP36/2023.

Level Measurement

Patient identities were recorded. Before blood collection, patients underwent fasting and anthropometric examinations. Complete blood samples were collected in red-capped tubes without anticoagulants to examine AGEs and Omentin serum levels. Subsequently, the blood samples were allowed to stand for 15-30 minutes inside the vacuum tubes and then left to clot. The samples were centrifuged at 3 000 rpm for 10 minutes. After centrifugation, serum was transferred to sample cups using a disposable pipette, with a volume of 150 μ l for each serum cup. The serum was stored in a calibrated freezer at -20°C to ensure sample stability. The Enzyme-

Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit from MyBioSource was utilized on the Thermo ELISA Reader instrument to examine AGE and Omentin serum levels.

Data Analysis

The data were analyzed using the Statistic package SPSS software, Version 22. The analysis involved entering all variables, including gender, age, and laboratory test results. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were conducted to determine the normality of the data distribution, utilizing a significance level (α) of 0.05. Spearman and Pearson correlation tests were performed in this study.

RESULTS

Table 1 shows that the current research involved 62 individuals with type 2 diabetes mellitus, 23 male and 39 female subjects.

Table 1. Frequency Distribution of Gender Variables in Research Subjects

Characteristic	Category	Type 2 DM	
		N	%
Gender	Male	23	37.1
	Female	39	62.9

Individuals suffering from type 2 diabetes mellitus ranged in age from 22 to 83 years, with an average Body Mass Index (BMI) of 24.95 kg/m², an average HbA1c of 8.56 %, an average Fasting Blood Glucose (FBG) of 149.74 mg/dL, an average serum Omentin level of 5.05 ng/mL, and an average serum AGEs level of 22.37 ng/m (Table 2).

Table 3 shows that the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests revealed that the serum Omentin levels in individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus exhibited a p-value of 0.009<0.05, implying that the data does not follow a normal distribution. Conversely, the

RELATION BETWEEN SERUM LEVELS OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

Table 2. Descriptive Analysis of Age, Serum AGE Levels, and Serum Omentin Levels in Subjects of the Research

Characteristics	n	Mean±SD	Median	Min-Max
Age (Years)	62	58.00±11.07	58	22-83
BMI (kg/m ²)	62	24.95±4.01	24.14	17.78-36.89
HbA1c (%)	62	8.56±1.88	8.5	5.7-14.1
FBS (mg/dL)	62	149.74±49.18	143	75-291
Serum Omentin level (ng/mL)	62	5.05±0.93	4.97	3.3076-8.9457
Serum AGEs level (ng/mL)	62	22.37±4.58	22.10	12.2075-36.9892

Source: Primary Data

BMI= Body Mass Index, HbA1c= Hemaglobin A1c, FBS= Fasting Blood Sugar, AGEs= Advanced Glycation end products

distribution of serum AGE levels in overall type 2 diabetes mellitus subjects was revealed to be normal, as indicated by a p-value of 0.200>0.05. Table 3 further illustrates that the serum Omentin levels in individuals with type 2 diabetes mellitus demonstrated a p-value of 0.132>0.05, suggesting a normal data distribution. Similarly, serum AGE levels in males suffering from type 2 diabetes mellitus showed a p-value of 0.134>0.05,

indicating normal data distribution. Moreover, the level of serum Omentin in individuals suffering from type 2 diabetes mellitus revealed a p-value of 0.115>0.05, implying normal data distribution, and serum AGE levels in male individuals suffering from type 2 diabetes mellitus presented a p-value of 0.090>0.05, implying normal data distribution as well.

Table 3. Normality Test of Serum AGE Levels and Serum Omentin Levels in Research Subjects

	Normality Test		Distribution	
	Statistic	n	p	
Serum Omentin Levels (Overall)	0.13	62	0.009*	Not normal
Serum AGE Levels (Overall)	0.08	62	0.200*	Normal
Serum Omentin Levels (Male)	0.93	23	0.132**	Normal
Serum AGE Levels (Male)	0.93	23	0.134**	Normal
Serum Omentin Levels (Female)	0.95	39	0.115**	Normal
Serum AGE Levels (Female)	0.95	39	0.090**	Normal

Source: Primary Data

* Kolmogorov-Smirnov Test, ** Shappiro-Wilk Test, BMI= Body Mass Index, AGEs= Advanced Glycation end products

Correlation Test

According to the Spearman correlation test conducted to compare the relationship between serum levels of AGE and serum Omentin in individuals diagnosed with type 2 diabetes

mellitus, a p-value of 0.054 was obtained. As 0.054 > α (0.05), this data indicates that there was a tendency to the correlation between variables; however, the correlation between serum levels of AGE and Omentin in patients diagnosed with DMT2 was not statistically significant (Table 4).

Table 4. Correlation Test of Serum AGE Levels and Serum Omentin Levels in Overall Research Subjects

Variable	Serum AGEs Level	
Serum Omentin Level	r =	0.246
	p=	0.054
	n=	62

Source: Primary Data, Notes: *p = Spearman Correlation Test

The scatterplot in Figure 1 shows that the data distribution forms a random pattern. This observation suggests the absence of a significant

correlation or relationship between the variables of serum AGE levels and serum Omentin levels.

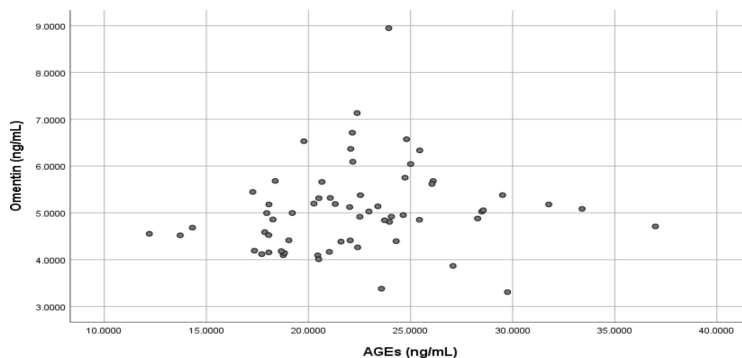


Figure 1. Scatterplot of Serum AGE levels and Serum Omentin Levels in Overall Research Subjects.

Correlation between Serum Levels of AGEs and Omentin in Male Type 2 Diabetes Mellitus Subjects

The Pearson correlation test between serum levels of AGEs and Omentin in males suffering

from type 2 diabetes mellitus yielded a p-value of 0.485. Given that $0.485 > \alpha (0.05)$, this indicates that there was no significant association between serum levels of these two variables in male individuals diagnosed with DMT2 (Table 5).

Table 5. Correlation Test of Serum Levels of AGE and Omentin in Male Subjects Suffering from Type 2 Diabetes Mellitus

Variable	Serum AGEs Level	
Serum Omentin Level	r =	0.153
	p=	0.485
	n=	23

Source: Primary Data, *p = Pearson Correlation Test

RELATION BETWEEN SERUM LEVELS OF ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS

The scatterplot in Figure 2 shows that the data distribution forms a random pattern. This implies that there is no correlation between the

variables of serum levels of AGE and Omentin in male subjects diagnosed with type 2 diabetes mellitus.

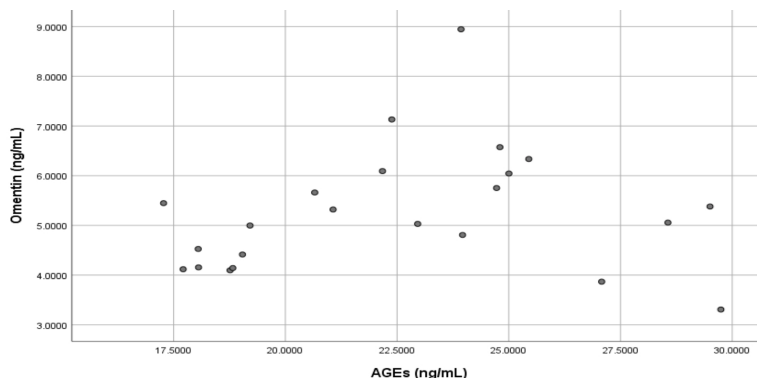


Figure 2. Scatterplot of Serum levels of AGE and Omentin in Male Subjects.

Correlation between Serum Level of AGEs and Omentin in Female Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus

The Pearson correlation test between serum levels of AGE and Omentin in female subjects with type 2 diabetes mellitus yielded a p-value of 0.478. As $0.478 > \alpha (0.05)$, no significant association was detected between these two variables in female subjects with type 2 diabetes mellitus (Table 6).

The scatterplot in Figure 3 shows that the data distribution forms a random pattern. This suggests no significant correlation or relationship between the variables of serum levels of AGE and Omentin in female subjects suffering from type 2 diabetes mellitus.

DISCUSSION

The serum AGEs and Omentin levels were measured in samples from individuals with type 2 diabetes mellitus. Multiple studies have pointed out a rise in serum AGE levels in diabetes complications, a significant factor contributing to mortality in patients with DMT2. Uncontrolled continued exposure to a hyperglycemic state is a precursor to AGE formation and accumulation in diabetes mellitus. This non-enzymatic glycation and cross-linking of protein, lipids, and nucleic acid modifications alter these macromolecules' structural integrity and function. The deleterious effects of AGEs are underpinned by their ability to trigger the release of pro-inflammatory molecules, impair mitochondrial oxidative stress, activate AGEs/RAGE signaling cascade, and trigger transcription factors that upregulate the

Table 6. Correlation Test Between Serum Level of AGEs and Omentin in Female Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus

Variable	Serum AGEs Level	
Serum Omentin Level	r =	0.117
	p =	0.478
	n =	39

Source: Primary Data, *p=Pearson Correlation Test

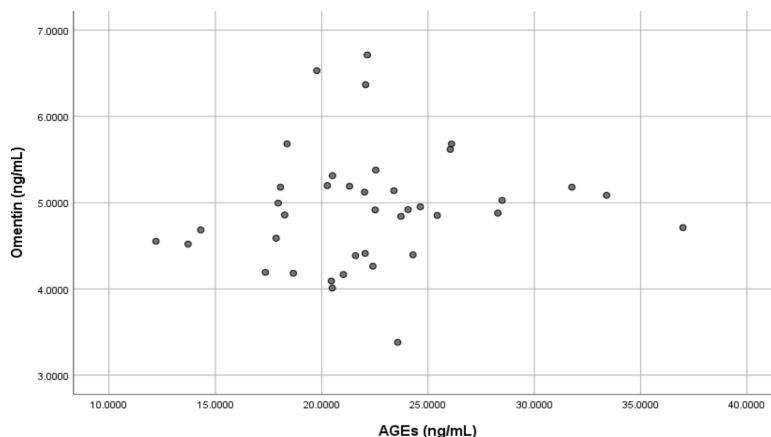


Figure 3. Scatterplot of Serum AGE levels and Serum Omentin Levels in Female Subjects

expression of genes that have potential roles in the pathogenesis of diabetic complications.

Ying et al. (7) detailed the association between AGEs and the prevalence of diabetic retinopathy severity, one of the microvascular complications of DM2. They stated that AGEs are reported to be correlated with diabetic vascular complications and they examined the association between AGEs and carotid atherosclerosis as a surrogate marker of cardiovascular disease (CVD) in a total of 1 006 patients with T2DM. The authors concluded that AGEage, the non-invasive measurement of AGEs combined with age, is a promising approach for triaging patients at high risk of CVD. Other research has also highlighted the increased accumulation of AGEs in tissues among individuals with type 2 diabetes mellitus (3,4). The detection of circulating AGEs may indicate the risk of future diabetes (4).

Omentin, originating from visceral fat tissue, is an anti-inflammatory protein biomarker for metabolic risk (8). Omentin is associated with glucose metabolism and insulin sensitivity, with a relationship between increased serum Omentin levels and enhanced insulin sensitivity. Moreover, Omentin also functions as a biomarker for metabolic risk and can be involved in proinflammatory conditions in various contexts, such as obesity, insulin resistance, or imbalanced metabolic conditions. The levels of Omentin serum in the body often decrease in these

situations, and this decrease can then become a contributing factor to higher inflammation, which, in turn, may contribute to various health conditions, such as cardiovascular diseases, diabetes, or autoimmune diseases. Mustafa et al. (9) reported a noteworthy reduction in the level of serum Omentin among diabetic patients in comparison to the control group. This study also suggests that serum Omentin significantly decreases in diabetic patients diagnosed with retinopathy compared to those without retinopathy.

Our findings using the Spearman correlation test conducted on subjects with DM2 show no significant correlation between serum levels of AGE and Omentin ($p=0.054$, $r=0.246$). Similarly, these variables had no significant association in male subjects with type 2 diabetes mellitus ($p=0.485$, $r=0.153$) or female subjects with DM2 ($p=0.478$, $r=0.117$). This finding contradicts the ones reported by Liang et al. (10), who studied the relationship between Omentin-1 levels and coronary artery disease (CAD) and reported an association between low levels of Omentin-1 and CAD and elevated levels of AGEs in CAD individuals. Other research also indicates a decrease in Omentin-1 among individuals suffering from type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease, with Omentin-1 levels being linked with the gravity of the disease (11,12). On the other hand, contrasting results were presented by Yilmaz et al. (13),

stating that serum Omentin levels increase in Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a disease related to obesity, even though obesity is associated with lower levels of Omentin (13).

The absence of a correlation between serum levels of AGE and Omentin in the present study may be influenced by several factors, with the duration of suffering from diabetes mellitus (DM2) being one potential factor. Before a significant decrease in Omentin levels occurs, the Omentin levels might still be relatively high. According to Abdelraour Korany et al. (14), serum Omentin, diabetes duration, and IMT (Intima Media Thickness) exhibit a negative correlation. Various medications can also affect Omentin levels; medications such as metformin may increase Omentin levels (15). Recent studies have demonstrated that atorvastatin enhances serum Omentin levels in individuals diagnosed with coronary artery disease, indicating that there may be medications that respondents consume without the researcher's knowledge (16).

Moreover, smoking is also associated with various hormonal and chemical changes in the body, including those related to lipid metabolism and the inflammatory system. Several studies have found a relationship between smoking and the level of serum Omentin. For instance, by Ansari et al. (17) found an increase in serum Omentin levels among smokers when compared to non-smokers. Smoking is regarded as one of the primary contributors to oxidative stress. When someone smokes, various chemical compounds in cigarette smoke can stimulate the production of Reactive Oxygen Species (ROS) within cells. These reactive oxygen species are highly reactive molecules capable of causing cellular damage and triggering responses to oxidative stress. This oxidative stress can alter gene expression and the production of adipokines, including Omentin.

CONCLUSION

No significant association was found between serum levels of AGEs and Omentin in subjects suffering from type 2 diabetes mellitus (DM), including both male and female subjects.

REFERENCES

1. Decroli E. Diabetes Melitus Tipe 2. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang; 2019.
2. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(7):377-390.
3. Simó-Servat O, Planas A, Ciudin A, Simó R, Hernández C. Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018; 65(9):540-545.
4. Jiang T, Zhang Y, Dai F, Liu C, Hu H, Zhang Q. Advanced glycation end products and diabetes and other metabolic indicators. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):1-15.
5. As'habi A, Sadeghi M, Arab A, Hajianfar H. The association between omentin and diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1277-1286.
6. Halabis M, Dziedzic M, Warchulinska J, Kaznowska. Bystryk I, Solski J. Omentin - A new adipokine with many roles to play. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2015;28(3):176-180.
7. Ying L, Shen Y, Zhang Y, Wang Y, Liu Y, Yin J, et al.. Association of advanced glycation end products with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;177:108880.
8. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. *Obesity.* 2011;19(8):1552-1559.
9. Mustafa HI, Zbaar SA, Salman MS. Study the Role Serum Omentin-1 in Occurrence and Development of Diabetic Retinopathy. *Medico-Legal Update.* 2020;20(4):1949-1955.
10. Liang W, Ye D Dong. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;48(June):32-39.
11. Biscetti F, Nardella E, Rando MM, Cecchini AL, Angelini F, Cina A, et al. Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):1-7.
12. Hayashi M, Morioka T, Hatamori M, Kakutani Y, Yamazaki Y, Kurajoh M, et al. Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:160-168.

13. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O, et al. Serum levels of omentin, chemerin, and adiponin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(1):91-97.
14. Abdelraouf Korany M, Sonbol A, Mohamed Elgouhary S. Omentin-1 and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Alexandria J Med*. 2018;54(4):323-326.
15. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Chen J, Lehnert H, Randeve HS. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2010;59(12):3023-3031.
16. Watanabe T, Watanabe-Kominato K, Takahashi Y, Kojima M, Watanabe R. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol*. 2017;7(3):765-781.
17. Ansari MHK, Gholamnejad M, Meghrazi K, Khalkhali HR. Association of circulating omentin-1 level with lung cancer in smokers. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32(1):1-5.

Health belief model analysis on the maternal through antenatal care as an effort to prevent mortality

Análisis del modelo de creencias en salud sobre la atención materna y prenatal como un esfuerzo para prevenir la mortalidad

Yuliana Dafroyati^{1a}, Ririn Widyastuty^{2a}, Ragu Harming Kristina^{3a}

SUMMARY

Introduction: *The Health Belief Model (HBM) is a conceptual framework used to predict a person's health behavior, including maternal antenatal care (ANC). By consistently implementing ANC, we can reduce threats to the health of mothers, such as the risk of death. However, it's important to remember that maternal decision-making is a complex process influenced by various factors. Psychological factors such as perceived benefits, barriers, and cues to action play an essential role in shaping maternal behavior.* **Objective:** *This study explores the relationship between the HBM and maternal behavior in carrying out ANC to prevent maternal mortality.* **Methods:** *The research method used was an observational cross-sectional design. The study population included all women in the Dampek Public Health Center working area, with*

a study sample of 100 maternal. Purposive sampling techniques were used for sample selection. Data was collected in the period May-July 2023. Results: The results of statistical analysis using the linear regression coefficient test showed a p-value of 0.0001 (< 0.05); there was a significant relationship between HBM variables, such as perceived susceptibility, perceived benefit, perceived barrier, cues to action, and self-efficacy, with the behavior of maternal in doing ANC. In addition, all HBM variables were related to the ANC behavior of maternal. However, partially, only perceived benefits, perceived barriers, and cues to action had a significant relationship with ANC behavior. Conclusion: The findings of this study are significant in that they underscore the potential of the Health Belief Model to reduce maternal mortality. By understanding the psychological factors behind maternal behavior following ANC, we can design interventions that address these factors, thereby increasing maternal participation in the ANC and significantly reducing maternal mortality.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.8>

ORCID ID: 0000-0003-0139-8818^{1a}

ORCID ID: 0000-0002-4416-8492^{2a}

ORCID ID: 0000-0001-8600-5790^{3a}

^a Health Polytechnic of the Ministry of Health Kupang, East Nusa Tenggara, Indonesia.

Corresponding Author: yulianambendon@gmail.com
Address: Jln. Piet A. Tallo-Liliba-Kupang-NTT Kupang, 85361, Indonesia

Recibido: 29 de junio 2024

Aceptado: 6 de julio 2024

RESUMEN

Introducción: *El modelo de creencias en salud (HBM) es un marco conceptual que se utiliza para predecir el comportamiento de salud de una persona, incluida la atención materna prenatal (ANC). Las amenazas a la salud de las madres, como el riesgo de muerte, pueden reducirse mediante la implementación coherente de la atención prenatal. Sin embargo, factores psicológicos como los beneficios percibidos, las barreras y las señales para la acción también desempeñan un papel esencial en la decisión de la madre de asistir regularmente a la atención prenatal.*

Objetivo: *Este estudio explora la relación entre el HBM y el comportamiento materno en la realización de atención prenatal para prevenir la mortalidad materna. Métodos:* El método de investigación utilizado fue el diseño observacional transversal. La población de estudio incluyó a todas las mujeres del área de trabajo del Centro de Salud Pública de Dampek, con una muestra de estudio de 100 maternas. Para la selección de muestras se utilizan técnicas de muestreo intencional. Los datos fueron recolectados en el período mayo-julio de 2023. **Resultados:** Los resultados del análisis estadístico mediante la prueba de coeficiente de regresión lineal mostraron que un valor de p de $0,0001 (< 0,05)$, hubo una relación significativa entre las variables de HBM, como la susceptibilidad percibida, beneficio percibido, barrera percibida, señales para la acción y autoeficacia, con el comportamiento de la madre al realizar la atención prenatal. Al mismo tiempo, todas las variables de HBM estaban relacionadas con el comportamiento de atención prenatal de la madre. Sin embargo, parcialmente, sólo los beneficios percibidos, las barreras percibidas y las señales para la acción tienen una relación significativa con el comportamiento del ANC. **Conclusión:** Es esencial comprender los factores psicológicos detrás del comportamiento materno después de la atención prenatal. La creencia en los beneficios, las percepciones de barreras y las señales para la acción alientan a las madres a tomar las medidas preventivas necesarias durante el embarazo para prevenir el riesgo de muerte materna. Por lo tanto, los programas de salud pública deben prestar atención a estos factores para aumentar la participación materna en la atención prenatal, reduciendo significativamente la mortalidad materna.

INTRODUCTION

Maternal mortality is still a significant health problem. East Manggarai Regency is one of the districts in East Nusa Tenggara Province, showing the highest number of maternal deaths in 22 districts/cities in 2022. The death of the mother is a severe consequence of non-compliance with maternal antenatal care (ANC). The impact is not only limited to the mother but also endangers the life of the unborn fetus. This indicates the severity of the problem and the urgency to address it. Threats to the health of pregnant women, including the risk of death, are severe problems in ANC practices. ANC is recognized as an effective preventive measure against maternal health problems, including death, but is highly dependent on psychological factors such as

perceptions of benefits, barriers, and cues to action that can influence pregnant women's decision to follow ANC consistently (1).

Antenatal care coverage (at least one visit) is the percentage of women aged 15 to 49 with a live birth in each period who received antenatal care provided by skilled health personnel (doctor, nurse, or midwife) at least once during pregnancy. Although the ANC has long been recognized as an effective practice for maintaining the health of pregnant women, there are still challenges in ensuring the consistent participation of all pregnant women. Such psychological factors are becoming increasingly recognized as the leading cause of non-compliance. Several factors affect antenatal care, such as *Knowledge*: The incomprehension of mothers and families on the importance of pregnancy controls impacts pregnant women who do not assist the health workers; *Economy*: The economic level will affect health; low-income families cannot provide funds for pregnancy control. Problems that arise in families with low economic levels are pregnant women lacking energy and protein due to the inability of their families to provide them with those needed during pregnancy. *Socio-Cultural*: The condition of the family environment that is not supportive will affect the mother in controlling her pregnancy. Family behavior that does not allow a woman to leave home to control her pregnancy is a culture that hinders the regularity of visits to control. *Geographic*: Geographical location is decisive for health services; in remote places, pregnant women find it difficult to control their pregnancy; this is because transportation is difficult to reach remote areas. *Attitude*: The response of pregnant women about pregnancy control is one factor that influences the regularity of ANC (2). The existence of a better attitude towards ANC reflects the concern of pregnant women for the fetuses' and their own health. *Information is the whole meaning*: good quality information from health workers is essential to inform pregnant women. Everyone should have access to information about their own healthcare. This approach is usually used to arouse public awareness of an innovation that affects behavior, usually through mass media. Mothers who have received information about antenatal care from health workers, mass media, and electronic media will increase their knowledge of the importance

of antenatal care to assist antenatal care visits regularly. *Support*: This means support and assistance. Support in determining one's attitude means help or support from the closest person to induce a repeated visit. The husband's social support that the wife highly expects includes the husband coveting the baby in the wife's womb, showing happiness at the baby's birth, paying attention to the wife's health, escorting and understanding his wife, avoiding hurting the wife, praying for the safety of the wife and waiting when the wife is in labor. In addition, pregnant women must believe in the requirement of ANC during pregnancy to prevent unwanted events, such as the death of the mother (3).

The Health Belief Model (HBM) is one of the most widely used theoretical frameworks to understand and predict health behaviors. HBM postulates that individual perception and health beliefs matter in taking desirable behaviors, in this case, adequate antenatal care services use and timeliness, and states that health-related behavior depends on the combination of several factors, namely, perceived susceptibility, perceived severity, perceived benefits, perceived barriers, cues to action, and self-efficacy. HBM is an effort to prevent maternal death by carrying out suitable antenatal care measures depending on the behavior of pregnant women in conducting pregnancy control visits. Preventive behavior in individuals is a form of healthy behavior that pregnant women must achieve to avoid unwanted events during pregnancy, childbirth, and postpartum. Every individual has decisions about what they choose, including pregnancy controls; their choices are also influenced by confidence in their health. It is generally believed that individuals will take action based on their health beliefs to prevent, reduce, and control health problems or related health behaviors. The primary constructs and assumptions of HBM include (1) perceived threat, which consists of (a) perceived vulnerability: one's subjective perception of the risk of contracting a disease and (b) perceived severity: one's sense of the seriousness of contracting a disease (2); perceived benefits: one's perception of the effectiveness of the various measures available to reduce the threat of disease (3); perceived barriers: one's beliefs about potential negative aspects of taking specific health measures; and (4) cues to act:

internal or external cues that determine a person's readiness to act and trigger the decision-making process (4,5).

HBM explains the individual's perception of vulnerability and usefulness, which influences individual decisions about health. Each mother shares different perceptions in facing her pregnancy; the impact of this perception is the delay of mothers in seeking pregnancy services. HBM is also used to predict preventive behavior in the form of healthy behavior and is also a behavioral response to actions to be taken during pregnancy. HBM consists of several aspects of the theory that assume that for individuals to be motivated to take healthy steps and take healthy actions (perceived threat) influenced by (perceived susceptibility), individuals need to convince themselves that they are vulnerable / at risk of disease. Perceived severity is if a person suffers from a disease and believes the effects will be severe. Someone has to believe in that belief; it affects each other, so there will be an action. Then, individuals will carry out a healthy lifestyle and trusted behavior in this study, namely HBM pregnant women assisting ANC. Then, the perceived benefits and perceived barriers when assisting ANC, these obstacles can or may not be overcome. Further, the motivating factor or judgment about who and what things make him moved (cues to action) to do healthy behaviors is support from outside the self that affects (family, friends, mass media) and beliefs from within him with existing considerations whether there will be a success (self-efficacy) in doing these behaviors. Thus, self-efficacy is a person's belief in their ability to complete a task or achieve a goal. It encompasses their confidence in themselves to control their behavior, influence their environment, and stay motivated to pursue their goal. The HBM aspect influences an individual's decision to take action to make healthy behavior or not to perform ANC (6,7).

To determine the confidence of maternal assisting to ANC, a study was conducted on the Health Belief Model (HBM) of pregnant women in carrying out ANC as an effort to prevent maternal mortality in Satar Padut Village, Dampek Health Center Working Area, North Lamba Leda District, East Manggarai Regency. This study aimed to explore the relationship between the Health Belief Model (HBM) and the

behavior of pregnant women in assisting ANC in preventing maternal mortality. Through a better understanding of these psychological factors, it is hoped that strategies can be found to increase the participation of pregnant women in the ANC.

METHODS

This study used an observational approach with a cross-sectional design to explore the relationship between the Health Belief Model (HBM) and the behavior of pregnant women in antenatal care (ANC). The study population included all pregnant women in the working area of the Dampek Health Center. The study sample was 100 pregnant women using purposive sampling techniques. The primary research variable was the behavior of pregnant women in assisting ANC. Independent variables include Health Belief Model (HBM) factors, namely perceived susceptibility, perceived benefit, perceived barrier, cues to action, and self-efficacy. Data were collected through questionnaires developed based on HBM concepts and ANC practices. Before being used in research, these questionnaires have been tested for validity and reliability. Data were collected during the period May-July 2023. The research team visited the Dampek Health Center to collect data from respondents who met the inclusion

criteria. Each respondent was asked to fill out a questionnaire with guidance from the research team. The collected data was analyzed using the linear regression coefficient test to evaluate the relationship between HBM variables and the ANC behavior of pregnant women. This analysis was carried out simultaneously and partially to determine the contribution of each HBM variable to ANC behavior using SPSS for Windows software version 23.0. The analysis results were presented descriptively and inferentially to describe the relationship between the variables studied. The study results were concluded by relating the findings to the research objectives. The practical implications of this research were discussed to guide the development of public health programs that are more effective in increasing maternal participation in the ANC and reducing maternal mortality.

RESULT

Table 1 shows that 70 respondents aged 20-35 years (70 %). More than 50 % of primary to secondary education (58 %); 91 % of pregnant were unemployed; gravida status is most Large Multiparous (52 %), gestational age mainly in the second trimester (48 %), and non-compliance with ANC < 4 times (67 %).

Table 1. Respondent Characteristics (n=100)

	Characteristic	f	%
Age	< 20 years; >35 years	30	30
	20 - 35 years	70	70
Education	Low Educated (Elementary -Junior High School)	58	58
	High Educated (High School-Bachelor)	42	42
Job Status	unemployment (Housewife	91	91
	employment (state/Private)	9	9
Status Gravida	Primigravida	14	14
	Multigravida	34	34
	Large Multipara	52	52
Gestational Age	Trimester 1	12	12
	Trimester 2	48	48
	Trimester 3	40	40
ANC	Disobedient (< 4 times)	67	67
	Compliant (> four times)	33	33

*ANC= Ante Natal Care

HEALTH BELIEF MODEL ANALYSIS

Table 2. Results of analysis of variance between HBM variables and behavior of Maternal in assisting ANC

	Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	786.622	1	786.622	23.245	0.0001 ^b
	Residual	3 316.368	98	33.840		
	Total	4 102.990	99			

Table 2 shows that the results of the linear regression coefficient test indicate that there is a significant relationship between the HBM variable and the behavior of pregnant women in assisting ANC (p-value<0.0001), which means

H0 rejected and Ha accepted, indicating that the HBM variable (Perceived benefit); Perceived Barrier; Cues to action and self-efficacy are jointly related to the behavior of pregnant women in assisting ANC.

Table 3. Results of partial regression analysis between HBM variables and pregnant women in assisting ANC

Variables	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error			
Perceived Susceptibility	-0.014	0.037	-0.034	-0.373	0.710
Perceived severity	-0.001	0.031	-0.003	-0.037	0.971
Perceived benefit	0.310	0.057	0.420	5.434	0.0001
Perceived Barrier	-0.172	0.041	-0.318	-4.216	0.0001
Cues to action	0.124	0.025	0.377	4.931	0.0001
Self-Efficacy	0.027	0.032	0.077	0.847	0.399

Table 3 shows the results of the partial regression coefficient test; not all HBM components are related to the behavior of pregnant women in assisting ANC (p-value of 0.0001). The related components are perceived benefit, perceived barrier, and cues to action, and unrelated components are perceived susceptibility, perceived severity, and self-efficacy.

the role of individual perceptions of disease severity, susceptibility, benefits of preventive measures, perceived barriers, and other factors in shaping health behaviors. This finding aligns with a multiple logistic regression study, which showed that the HBM variable (OR 0.040) simultaneously influenced maternal adherence to K4 recommended visits. HBM is used to understand behavior and explain individual health behaviors in a health context. There are five main dimensions in HBM: perception of vulnerability, perception of severity, perceived benefits, perceived obstacles, and trigger or motivational efforts. Factors influencing belief in the benefits of antenatal care include accessibility, affordability, culture, and a woman's autonomy to attend care. Studies have shown that even when services are more accessible and affordable, women from marginalized populations may not always use them, suggesting additional barriers beyond physical access. According to HBM, health behaviors are influenced by several factors,

DISCUSSION

The results of the present study show a significant relationship between the Health Belief Model (HBM) and the behavior of pregnant women in Antenatal Care (ANC). This suggests that factors such as belief in benefits, perceived barriers, and cues to action are essential in determining pregnant women's adherence to ANC. These results are consistent with the theoretical framework of HBM that emphasizes

including individual beliefs about disease severity, personal susceptibility to illness, benefits from preventive measures, and barriers to adopting healthy behaviors. In the context of antenatal care, HBM can be a valuable tool to understand why pregnant women are not consistently assisting with the recommended prenatal care (8,9).

In addition, our results indicate that HBM variables are significantly related to ANC behavior (0.0001), namely Perceived Benefit, Perceived Barrier and Cues to Action. Meanwhile, HBM variables that are not associated with the behavior of pregnant women in assisting ANC are Perceived Susceptibility, Perceived Severity, and Self-Efficacy ($p > 0.05$). The review of each variable related to the behavior of pregnant women in assisting ANC is as follows: Perceived Benefit, based on the results of statistical analysis, the belief factor of perceived benefits is positively and significantly related to the behavior of pregnant women in assisting ANC. These results align with the concept that pregnant women know the benefits of antenatal care visits for well-being, both for the fetus and themselves. The research results show an effect of perceived benefits on the complete use of antenatal services (10). This suggests that the more pregnant women believe that ANC will provide significant benefits to their health and their unborn fetus, the higher their likelihood of attending ANC treatment regularly. Positive perceptions of the benefits of ANC can be a key driver for pregnant women to seek necessary medical care, thereby reducing the risk of complications during pregnancy and childbirth. It includes individual beliefs about the benefits they will get from certain actions to prevent or overcome a condition or disease. In this regard, the perceived benefits of ANC include pregnant women's understanding of how ANC can help identify pregnancy complications early, provide timely treatment, and improve maternal and fetal health. The perceived benefits also influence a person's decision to act or take action to minimize losses. The greater the perception of benefits, the more likely it is to follow the ANC regularly (11). Perceived barrier: The results of statistical tests show that perceived barrier factors are negatively and significantly related to pregnant women's behavior in ANC. This is in line with research, which states that two out of three pregnant women who experience obstacles tend not to assist

antenatal care visits according to standards (12). That is, the higher the barriers felt by pregnant women, such as the cost of treatment, distance to health facilities, or fear of medical procedures, the lower their likelihood of attending the ANC regularly. These barriers can be a real barrier for pregnant women in seeking the necessary health care, thus increasing the risk of complications that may arise during pregnancy. It includes all factors or obstacles an individual considers a hindrance in certain preventive or health care measures. In the context of ANC, perceived barriers can consist of cost, accessibility of health facilities, lack of knowledge or information about ANC, concerns about stigmatization, or time constraints. The higher the perception of inhibition, the more likely the individual is to delay or avoid ANCs (13). Cues to action is also related to the behavior of pregnant women in assisting ANC. The results of this study align with evidence showing that there is an influence of cues to act on the complete use of antenatal services and also stating that husband support affects K4 visits in pregnant women. These external or internal factors drive individuals to take certain health measures. In the case of ANC, triggering efforts can come from various sources, such as advice from health professionals, information from family or friends, personal experiences or events that remind us of the importance of ANC, or health promotion campaigns. Triggering efforts can increase an individual's motivation to take preventive action. Cue factors to act are also positively and significantly related to the behavior of pregnant women in assisting ANC. These results suggest that clear and robust cues, such as health awareness campaigns, information from health workers, or support from family and community, can increase the likelihood of pregnant women seeking ANC care regularly. These cues can encourage pregnant women to take proactive measures toward their health and that of the fetus (14-17). This suggests that beliefs about perceived benefits, barriers, and cues to action significantly influence pregnant women's ANC behavior. By controlling for other variables, the partial analysis revealed a more specific relationship between HBM variables and ANC behavior. Belief in benefits was partially positively associated with ANC behavior, suggesting that the stronger pregnant women's belief in the benefits of ANC, the more likely they

were to comply with ANC recommendations. Furthermore, HBM variables that are not related to the behavior of pregnant women in assisting ANC are Perceived Susceptibility, Perceived Severity, and Self-Efficacy ($p > 0.05$). Perceived Susceptibility: The results show that the perceived susceptibility factor is not significantly related to the behavior of pregnant women in assisting ANC. The study results show that disease susceptibility has no significant relationship with disease prevention behavior. In line with the study's results based on Fisher's exact test, the perception of susceptibility to ANC regularity is 0.47, which means there is no relationship between the perception of vulnerability and antenatal examination during the COVID-19 pandemic. This shows that pregnant women's perceptions of risk or susceptibility to complications during pregnancy do not influence their decision to seek ANC care regularly. Although vulnerability can be an important factor in forming health behaviors, other factors may have a more dominant influence in this context. It may be that the expectant mother feels that she is naturally strong and healthy and that the risk of experiencing complications during pregnancy is low. In this case, although there is actual vulnerability if pregnant women do not feel the vulnerability, then this will not be a factor that influences ANC behavior. Perceived susceptibility refers to an individual's perception of the extent to which they feel vulnerable to a particular condition or disease. In the context of pregnant women, although in general, pregnant women do have a higher susceptibility to various pregnancy-related health problems, such as pre-eclampsia, anemia, or infection, this is not always a factor that encourages them to have ANC. The expectant mother may feel that she is naturally strong and healthy and that the risk of experiencing complications during pregnancy is low. In this case, although there is an actual vulnerability if the pregnant woman does not feel the vulnerability, then this will not be a factor influencing ANC behavior (18).

Perceived Severity (Perceived Danger or Pain): The results of statistical tests also show that the danger or pain factor felt is not significantly related to the behavior of pregnant women in assisting ANC. This result is in line with the results of previous research that pregnant women consider that pregnancy is expected, so they do

not routinely assist ANC, and some even visit shamans. This is supported by data that as many as 67% of pregnant women do not comply with ANC, as well as 58% of those low education levels; this indicates that the severity felt by pregnant women to pregnancy complications or potential maternal death does not affect their decision to seek ANC care. Perceived severity refers to an individual's perception of the seriousness of a condition or disease, including the possible consequences if they do not take preventive or treatment measures. In the context of pregnant women, this includes their understanding of the risks and negative impacts that may occur if they do not get ANC regularly. Although most expectant mothers are aware that pregnancy carries certain risks to their health and the health of the fetus, their perception of the severity of possible complications may vary. For example, an expectant mother may feel that complications such as pre-eclampsia or premature birth will not happen to them or that the impact is not too severe. Even if pregnant women are aware of the risks, they may not feel they are severe enough to motivate them to take ANC regularly (19).

Self-Efficacy: Perceived self-confidence is also not significantly related to the behavior of pregnant women assisting ANC. According to Social Cognitive Theory, a sense of personal control facilitates behavioral change in health. From the theory above, it can be concluded that the higher a person's self-efficacy, the better the health behavior is shown; conversely, the lower a person's self-efficacy, the change in health behavior is not good or less good. This study is closely related to low self-confidence, supported by data that 91% are housewives and low education 58% (elementary-junior high); these all affect mothers' confidence in the importance of assisting ANC during pregnancy. The findings in this study align with the results showing that self-efficacy is not significantly related to maternal behavior in meeting the nutritional needs of their children or pregnant women who are doing ANC. This means that the respondent's self-efficiency does not affect his behavior when doing ANC. This suggests that pregnant women's confidence level in their ability to take ANC does not influence their decision to seek such care. Other factors such as knowledge, social support, or practical barriers may be more

important in influencing pregnant women's health care-seeking behavior. Self-efficacy refers to an individual's belief in their ability to perform a particular action or behavior to achieve a desired result. In the context of pregnant women, self-efficacy can relate to their belief in regularly accessing and following the ANC. However, self-efficacy can also be influenced by factors such as social support, knowledge, skills, and available resources. Therefore, it is important to pay attention to and understand the role of these three components in the context of efforts to increase the participation of pregnant women in ANCs (20,21). However, these variables are part of the HBM concept. This finding also provides a deeper understanding of the factors that influence the behavior of pregnant women in conducting ANC in the East Manggarai Regency. The clinical relevance of these findings is the importance of strengthening belief in the benefits of ANC, reducing perceived barriers, and increasing cues for action to improve ANC quality and reduce maternal mortality.

By understanding and digging deeper into each component of this HBM, we can design more effective and relevant interventions to improve health behaviors, including, in this case, the behavior of pregnant women following ANC as an effort to prevent maternal mortality. About self-efficacy in the context of HBM, interventions aimed at improving health behaviors, including adherence to ANC, can focus on strengthening individuals' confidence in their ability to overcome barriers that may arise and carry out the necessary actions to maintain their health and that of the conceived baby. This can be done through approaches that strengthen self-management skills and strategies, as well as provide the necessary support and encouragement to build positive self-efficacy, which in turn can help reduce maternal mortality as an effective strategy in increasing pregnant women's participation in ANC and ultimately improving maternal and infant health in East Manggarai District.

CONCLUSION

There is a significant relationship between HBM and the behavior of pregnant women

in assisting ANC. Three of the six HBM factors influence the behavior of pregnant women in assisting ANC, namely perceived benefit, perceived barriers, and cues to action. Understanding the psychological factors behind pregnant women's behavior in participating in ANC is very important because preventive measures needed during pregnancy to prevent the risk of maternal death are necessary, such as public health programs that pay attention to these factors to increase pregnant women's participation in ANC, to reduce maternal mortality significantly.

Acknowledgment

We thank the East Manggarai District Health Officer and Dampek Public Health Service Center for granting research permits at their locations.

Ethical considerations

Health Polytechnic of the Ministry of Health Kupang, East Nusa Tenggara, Indonesia Ethics Committee approved this research protocol (No. LB.02.03/1/0143/2023). Informed consent was obtained from all participants.

Conflict of Interest

The authors state that they have no conflict of interest.

Funding

The study received no financial support from anywhere

REFERENCES

1. Gayatri RV, Hsu YY, Damato EG. Utilization of Maternal Healthcare Services among adolescent mothers in Indonesia. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(5).
2. Ousman SK, Gebremariam MK, Sundby J, Magnus JH. Maternal exposure to intimate partner violence and uptake of maternal healthcare services in Ethiopia: Evidence from a national survey. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273146.
3. Ghosh PK, Das P, Goswami DR, Islam A, Chowdhury S, Mollah MM, et al. Maternal characteristics mediating the impact of household poverty on the nutritional status of children under five years of age in Bangladesh. *Food Nutr Bull*. 2021;42(3):389-398.

HEALTH BELIEF MODEL ANALYSIS

4. Rosenstock IM. Historical origins of the Health Belief Model. *Health Education Monographs*. 1974;2(4):328-335.
5. Kumalasari I, Jaya H. Penerapan Health Belief Model dalam Tindakan Pencegahan Keputihan Patologis. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*. 2021;5(1).
6. Gautam N, Dessie G, Rahman MM, Khanam R. Socioeconomic status and health behavior in children and adolescents: A systematic literature review. *Front Public Health*. 2023;11:1228632.
7. Ruggeri SY, Emerson A, Russell CL. A concept analysis of routines for improving health behaviors. *Int J Nurs Sci*. 2023;10(3):277-287.
8. Spring B, Moller AC, Coons MJ. Multiple health behaviours: Overview and implications. *J Public Health (Oxf)*. 2012;34 Suppl 1(Suppl 1):i3-10.
9. Champion VL, Skinner CS. The health belief model. Health behavior and health education: Theory, research, and practice. 4th edition. San Francisco, CA, US: Jossey-Bass; 2008.p.45-65.
10. Bogale B, Mørkrød K, O'Donnell B, Ghanem B, Abu Ward I, Abu Khader K, et al. Development of a targeted client communication intervention for pregnant and post-partum women: A descriptive study. *Lancet*. 2021;398 (Suppl 1): S18.
11. Seyed-Rajabizadeh S, Shojaizadeh D. The effect of educational intervention based on health belief model on the promotion of preventive behaviors of urinary tract infections in pregnant women referred to comprehensive health centers in Dezful, Iran, 2019-2020. *Health System Research*. 2021;17(2):104-110.
12. Nisingizwe MP, Tuyisenge G, Hategeka C, Karim ME. Are perceived barriers to accessing health care associated with inadequate antenatal care visits among women of reproductive age in Rwanda? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):88.
13. Saghafi-Asl M, Aliasgharzadeh S, Asghari-Jafarabadi M. Factors influencing weight management behavior among college students: An application of the Health Belief Model. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228058.
14. Sunarti, Padhila NI. Factors related to the risk of neonatal death. *An Idea Health*. 2023;3(01):14-20.
15. Lestari RI, Rahayu D, Budiati E, Irianto SE, Karyus A. Analysis of factors associated with the incidence of low birth weight. *An Idea Health J*. 2023;3(02):41-48.
16. Nurana S, Hamang SH, Saputri LH. The effectiveness of companions taking blood-added tablets on hemoglobin levels of pregnant women. *An Idea Health J*. 2024;4(03):135-139.
17. Ilyas H, Serly S. Gambaran Kejadian Malaria Pada Ibu Hamil di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Boven Digoel Papua (Description of Malaria incidents in pregnant women at the Regional General Hospital of Boven Digoel Regency, Papua). *An Idea Health J*. 2023;1(01):06-15.
18. Nisa J, Rahmanindar R. Health Belief Model for Regularity of Antenatal Check-ups for Pregnant Women During the COVID-19 Pandemic. *CRAE: Scientific J Health Sciences*. 2023;11(1).
19. Dafroyanti Y, RH K, Widyastuti R, Israfil. Causes of maternal mortality based on the three-delays model: A retrospective observational study. *J Universal Stud*. 2023;3(12).
20. Obasanya M, Igenzoa O, Gupta S, McElroy K, Brannon GE, Brown K. Racial and ethnic differences in maternal and child COVID-19 vaccination intent among pregnant and postpartum women in the USA (April-June 2020): An Application of Health Belief Model. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2023;10(5):2540-2551.
21. Sripad P, Kirk K, Adoyi G, Dempsey A, Ishaku S, Warren CE. Exploring survivor perceptions of pre-eclampsia and eclampsia in Nigeria through the health belief model. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):431.

Effect of multiple micronutrient supplements and nutritional education based on the “*Aksi Bergizi*” program on hemoglobin levels of adolescent girls

Efecto de complementos de micronutrientes múltiples y educación nutricional basado en el programa “*Aksi Bergizi*” en los niveles de hemoglobina de niñas adolescentes

Fina Astary^{1a}, Rahayu Indriasari^{2b}, Veni Hadju^{3b}, Anna Khuzaimah^{4b}, Healthy Hidayanty^{5b}, Burhanuddin Bahar^{6b}

SUMMARY

Background: Nutritional aspects among adolescents can arise due to incorrect eating habits, leading to an imbalance between nutritional consumption and recommendation, which may result in underweight, overweight, and anemia. Boarding schools are especially susceptible to these issues as they often offer limited food options with behaviors and patterns of skipping eating. This research aims to assess the effect of Multiple Micronutrient Supplements (MMS) and balanced nutritional education on the hemoglobin levels of adolescent girls in boarding schools. **Method:** Quantitative research using a

case study approach with a one-group pretest-posttest design in 53 teenage girls at boarding school. The intervention consists of nutritional education and MMS, once a week for three months, combined with a persuasive intervention approach to implement food at the boarding school to assess the effect on hemoglobin levels. Data analysis was carried out using SPSS 25, which includes the Shapiro-Wilk and Wilcoxon tests. **Results:** The research found a significant improvement in the nutritional and hemoglobin levels of the respondents after the intervention. The average z-score of nutritional status increased from -0.208 ± 1.08 (normal) to -0.047 ± 0.89 (normal), with a p-value of 0.031 (<0.05). Similarly, the average hemoglobin level increased from 11.9 g/dL (anemia) to 12.6 g/dL (not anemic), with a p-value of 0.0001 (<0.05). These results indicate a notable difference between the average before and after the intervention.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.9>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3202-4444>^{1a}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0348-2338>^{2b}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5321-0157>^{3b}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4577-9604>^{4b}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-0011>^{5b}

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5300-1248>^{6b}

^aMagister Student of Nutrition Science Departement, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia. 90245

Recibido: 21 de junio 2024

Aceptado: 11 julio 2024

^bNutrition Science Department, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia. 90245

*Corresponding Author: Fina Astary

Affiliation: Magister Student of Nutrition Science Departement, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Indonesia. 90245

Phone: +6282292276018

E-mail: astaryf22k@student.unhas.ac.id, Rahayu.indriasari@unhas.ac.id

Conclusion: *The intervention provides multiple micronutrient supplements and nutritional education based on the “Aksi Bergizi” program at the boarding school, significantly improving the hemoglobin levels of adolescent girls in boarding schools.*

Keywords: *Anemia, nutritional education, multiple micronutrient supplements, adolescent girls, boarding school.*

RESUMEN

Antecedentes: *Los problemas nutricionales entre los adolescentes pueden surgir debido a hábitos alimentarios incorrectos, lo que lleva a un desequilibrio entre el consumo y la recomendación nutricional, que puede resultar en bajo peso, sobrepeso y anemia. Los internados son especialmente susceptibles a estos problemas, ya que a menudo ofrecen opciones alimentarias limitadas con comportamientos y patrones de saltarse las comidas. Esta investigación tiene como objetivo evaluar el efecto de los suplementos de micronutrientes múltiples (SMM) y la educación nutricional equilibrada sobre los niveles de hemoglobina de las adolescentes en internados.*

Método: *La investigación cuantitativa utiliza un enfoque de estudio de caso con un diseño pretest-postest de un solo grupo en 53 adolescentes de un internado. La intervención consiste en educación nutricional y MMS, una vez a la semana durante tres meses, combinado con un enfoque de intervención persuasivo para implementar alimentos en el internado para ver el efecto sobre los niveles de hemoglobina. El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS 25, que incluye las pruebas de Shapiro-Wilk y Wilcoxon.* **Resultados:** *La investigación encontró una mejora significativa en los niveles nutricionales y de hemoglobina de los encuestados después de la intervención. El puntaje z promedio del estado nutricional aumentó de $-0,208 \pm 1,08$ (normal) a $-0,047 \pm 0,89$ (normal), con un valor p de $0,031$ ($<0,05$). De manera similar, el nivel promedio de hemoglobina aumentó de $11,9$ g/dL (anemia) a $12,6$ g/dL (no anémico), con un valor de p de $0,0001$ ($<0,05$). Estos resultados indican una diferencia notable entre la media antes y después de la intervención.* **Conclusión:** *La intervención proporciona múltiples suplementos de micronutrientes y educación nutricional basada en el programa “Aksi Bergizi” en el internado, mejorando significativamente los niveles de hemoglobina de las adolescentes en los internados.*

Palabras clave: *Anemia, educación nutricional, suplementos de micronutrientes múltiples, niñas adolescentes, internado.*

INTRODUCTION

Nutrition plays a crucial role in affecting a nation's developed people's health, intelligence, and productivity. A report by the World Health Organization (WHO), the Association of Southeast Asian Nations, and the United Nations Children's Fund indicates that children and adolescents from middle-income countries in Southeast Asia face a “double burden of malnutrition” (DBM). As one of the developing countries, children and adolescents in Indonesia are still struggling to reach global nutrition targets while experiencing DBM, which includes stunting and wasting, micronutrient deficiencies that often manifest as anemia, and being overweight or obese at the same time (1). Adolescence is a critical period in the cycle of life that requires adequate intake of macronutrients and micronutrients to achieve optimal development, growth, and health conditions (2), mainly for adolescent girls who become pregnant and give birth. If adolescent girls face health problems, it can increase the risk of maternal death, premature births, and low birth weight babies (3).

Incorrect nutritional behavior leads to an imbalance between nutritional consumption and nutritional adequacy recommendation, causing underweight, overweight, and anemia in adolescents (4). The Basic Health Research (Riskesdas) (2018) reports indicate a prevalence of adolescent nutritional status based on BMI/U found that the prevalence of adolescent malnutrition 13-18 years was 16.8 % (3.3 % skinny and 13.5 % thin), while overnutrition increased to 29.5 % (20.7 % being overweight and 8.8 % being obese). In addition to over and under-nutrition, adolescent girls are also at risk of anemia due to lack of iron intake. The prevalence of anemia in adolescent girls between 13-18 years old reaches 22.7 %.

Adolescents can develop behaviors and patterns of unhealthy eating habits at school by choosing and consuming high-sugar and fatty food, leading to problems caused by DBM (5). The situation becomes more complex because of the limited related education nutrients in the environment, especially in Indonesian boarding schools, which became schools and places to stay that provide food for the students. At boarding

schools, the food provided plays a significant role in the intake and health status of adolescents (6). Several studies have shown that adolescent girls who attend Indonesian boarding schools have inadequate iron intake from the Indonesian Dietary Recommendation (IDR), which puts them at risk of anemia (6,7). So, behavior fulfillment intake and unhealthy eating habits, as well as lack of knowledge, become the main problems in nutrition among adolescent girls in these boarding schools.

Studies conducted in schools have shown that many students do not yet know their nutritional status and lack knowledge about nutrition-balanced (8). Hence, the availability to access comprehensive information and education-related nutrition, as well as to fulfill adolescent girls' knowledge, so can affect their decision-making skills when it comes to healthy eating habits (9). The government has implemented a program to reduce the prevalence of anemia by providing sufficient iron (iron folic acid/IFA supplement) to increase hemoglobin (Hb) levels. However, efforts to prevent and control anemia have not been optimal due to several obstacles, such as a lack of compliance among adolescent girls (10). Adolescent girls need sufficient knowledge about preventing anemia to improve their iron consumption and effectively control anemia. Since 2016, UNICEF Indonesia has embarked on a new program to support the Government of Indonesia in testing and identifying public health interventions and policy options to support good nutrition during adolescence. The *Aksi Bergizi*, which means Action on a Nutrition Program, is an integrated gender-responsive adolescent nutrition program to support the Government of Indonesia in addressing the triple burden of malnutrition among adolescent girls and boys. The program includes three evidence-based interventions: weekly iron-folic acid supplementation, school-based nutrition education sessions promoting healthy eating and physical activity, and a relevant comprehensive social behavior change communication.

Moreover, an effective alternative for daily supplementation is Multiple Micronutrient Supplements (MMS) tablets. MMS has more complete content than iron folic acid (IFA supplement), which only contains iron and folic acid (11). MMS contains 15 vitamins and

minerals, including Vitamins A, C, D, E, B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B3 (niacin), B6, B12, folic acid, and Fe (iron) (12), it can be consumed one, two, or three times a week on non-consecutive days (13).

Therefore, this research assessed the effect of MMS and nutritional education on adolescent girls' nutritional status and Hb levels in boarding schools.

METHODS

Research design. This quantitative research uses a case study approach with a one-group pretest-posttest design conducted at one of the Indonesian boarding schools in the Regency. Banggai, Central Sulawesi province, Indonesia. Intervention is based on the educational program *Aksi Bergizi* and supplementation with MMS, which is carried out once a week for three months (September – December 2023), combined with an intervention-persuasive approach in the analysis of food service. Initial measurements of nutritional status and hemoglobin levels were carried out at week 1, and the final data on nutritional status and hemoglobin levels were carried out at the 13th week.

Sample. The respondents were all Junior High School/MTs and Senior High School/MA adolescent girls, those who were willing to follow the study and fill out informed consent. In total, 54 respondents followed baseline data measurements. Respondents needing help participating in research were excluded from the study (dropout = one respondent). Then, 53 respondents with anemia or not investigated their nutrition status and hemoglobin level further to investigate the impact before and after the intervention.

Data collection. Balanced nutrition education for adolescents is provided through 12 weekly sessions, each lasting 30-45 minutes, using leaflets and posters containing material from educational modules, such as *Aksi Bergizi* programs for adolescents. The aim is to increase knowledge about nutrition among adolescents, and educational intervention is done along with MMS supplementation. The persuasive approaches encourage the consumption of energy-

dense foods and provide sample food menus that are balanced for practice.

Data measurement. This research used digital scales to measure body weight and Microtoice to measure height, which is then used to calculate the z-score (BMI/U) using WHO Anthro Plus. The z-score categories are Thinness (< -3SD to < -2 SD), Normal (-2SD to 1SD) and Overweight (1SD to 2SD). Blood hemoglobin levels were measured using HemoCue Hb 201, with categories of ≥ 12 g/dL indicating no anemia and <12 g/dL indicating anemia.

Statistical analysis. Statistical analysis was done using SPSS for Windows ver.25. The significance level was $p < 0.05$. To analyze the nutritional status and hemoglobin levels using the Shapiro-Wilk test for normality, the paired t-test was used when the data was obtained normally distributed, and the Wilcoxon test was used if the data was distributed abnormally.

Ethics. This research was approved by the Hasanuddin University Health Research Ethics Committee with ethical approval recommendation number 5302 /UN4.14.1/TP.01.02/2023. Respondents' participation in this research is voluntary, and those who agreed to participate had filled out informed consent.

RESULTS

This study involved 53 respondents categorized into junior high school/MTs/SMP and senior high school/MA/SMA levels from classes 1, 2, and 3. Most respondents fell into the early adolescence category (aged 12-15 years) (60.4 %). The majority of respondents came from families with 5-8 members (71.7 %), and in terms of last education, most fathers graduated from junior high school (32.1 %), and most mothers completed elementary school (33.9 %). Over half of the respondents had fathers who worked in agriculture (58.5 %), and 35.8 % of the mothers were also employed in agriculture. The highest percentage of the family's income was less than the minimum wage (<Rp 2.566.281) (64.2 %) (Table 1).

Figure 1 shows that most adolescent girls (88.7 %) had experienced menstruation before and after the intervention. Before the intervention, only 7.5 % of girls consumed IFA, but after the intervention, all of them did (100 %). Compliance with weekly MMS consumption was 98.1 %.

Figure 2 shows the variables of nutritional status and anemia status of respondents. It can be seen that 24.1 % of respondents had nutritional status problems (thinness and overweight) before intervention; this number was reduced to around 5.7 %. Furthermore, before intervention, 17 respondents (31.0 %) had anemia status. After the intervention, the number of respondents with anemia status was reduced to only 5 (9.0 %).

Table 2 shows that the average body weight before the intervention was 44.23 kg, increasing to 45.25 kg, with a standard deviation of 7.49 to 6.94 after the intervention. The difference in average body weight is 1.02, with a standard deviation of 0.55. Nutritional status in adolescents is measured using the z-score of BMI/U. This nutritional status is categorized as thinness if the z-score value is between < -3 SD to < -2 SD, normal if the z-score value is between -2 SD and 1 SD, and overweight if the z-score value is between 1 SD and 2 SD. The average z-score before the intervention was -0.208 to -0.047 after the intervention; both values were included in the normal nutrition category. The average difference in the z-score is -0.161, with a standard deviation of 0.192. After the Wilcoxon test to assess whether there was a significant difference in body weight and nutritional status z-score values before the intervention and after the intervention, a p-value of 0.0001 was obtained for body weight, and 0.031 for the z-score nutritional status indicating that there was a significant difference, both between body weight and the average z-score of nutritional status before and after the intervention is given.

Hemoglobin levels are indicators used to assess anemia status. If hemoglobin levels <12 g/dL are categorized as anemia, those ≥ 12 g/dL are categorized as not anemia. Table 3 presents the average hemoglobin level before the intervention, which was 11.9 g/dL and increased to 12.6 g/dL after the intervention. A Wilcoxon test was carried out to evaluate if there were significant

Table 1. Characteristics of Respondents

Characteristics	n = 53	%	
Class			
Senior High School/MA	XII	6	11.3
	XI	7	13.2
	X	7	13.2
Junior High School/MTs/SMP	IX	7	13.2
	VIII	14	26.4
	VII	12	22.6
Age			
12-15 Years			
16-18 Years		21	39.6
		32	60.4
Family Member			
2-4 People		15	28.3
5-8 People		38	71.7
Parents Education			
Father's Education			
	Elementary school	15	28.3
	Junior High School	17	32.1
	Senior High School	15	28.3
	Diplomat/DIII	1	1.9
	Bachelor's Degree (DIV/S1 /S2)	5	9.4
Mother's Education			
	Elementary school	18	33.9
	Junior High School	12	22.6
	Senior High School	17	32.1
	Diplomat/DIII	0	0
	Bachelor's Degree (DIV/S1 /S2)	6	11.3
Parents' Occupation			
Father's occupation			
	Farmers/Fishermen	31	58.5
	Civil servants/ Military/Police	4	7.5
	Private employees	7	13.2
	Self-employed	9	17.0
	Doesn't work	1	1.9
	Other	1	1.9
Mother's Occupation			
	Farmers/Fishermen	19	35.8
	Civil servants/ Military/Police	6	11.3
	Private employees	2	3.8
	Self-employed	6	11.3
	Doesn't work/IRT	17	32.1
	Other	3	5.7
Family Income per month			
	<Min. Wage	34	64.2
	≥Min. Wage	19	35.8

Source: Primary Data, 2023. IRT: Income Reporting Threshold

EFFECT OF MULTIPLE MICRONUTRIENT SUPPLEMENTS AND NUTRITIONAL EDUCATION

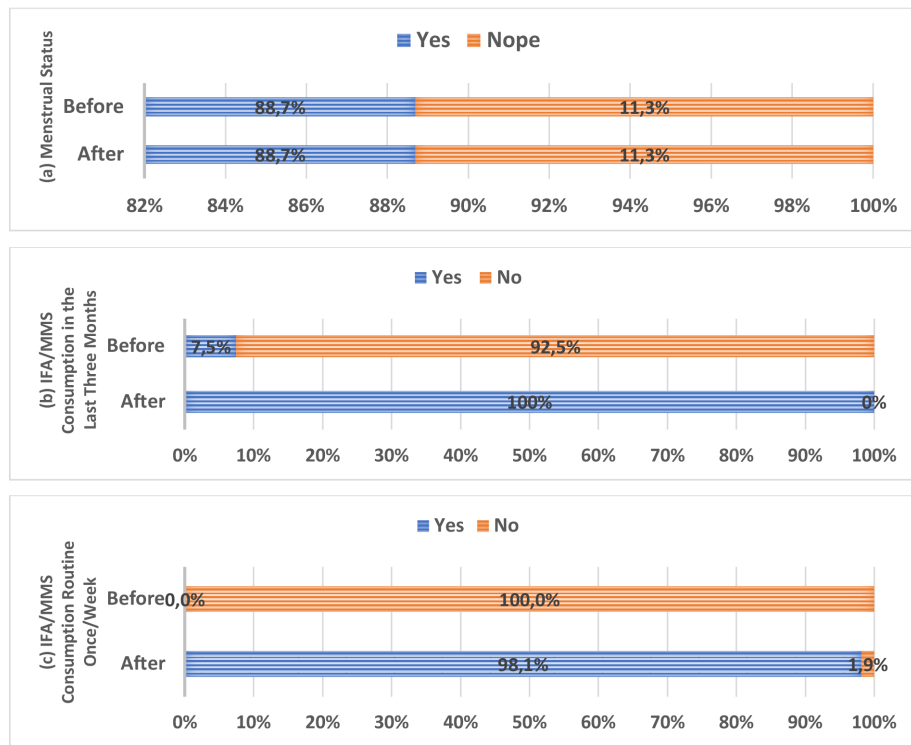


Figure 1. Distribution of Respondents Based on Menstrual Status and IFA/MMS Consumption Behavior in the Last Three Months. Sumber: Data Primer, 2023

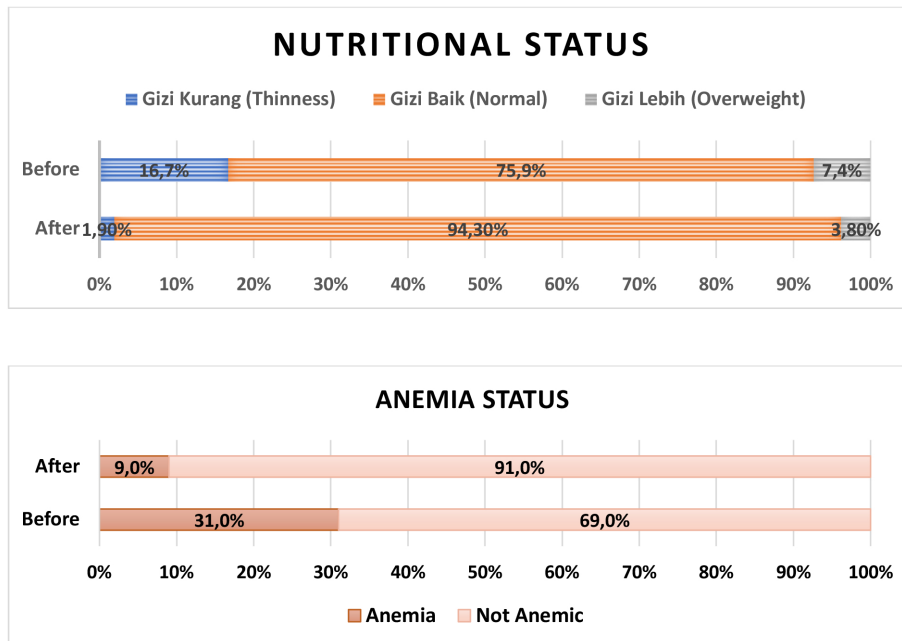


Figure 2. Distribution of Changes in Nutritional Status and Anemia in Adolescent Girls Before and After Intervention.

Table 2. Analysis of differences in body weight and nutritional status before and after intervention in adolescent girls

Variable	Mean Z-Score ± SD Before Intervention	Mean Z- Score ± SD After Intervention	Difference Mean±SD	P Value
Body Weight (kg)	44.23 ± 7.49	45.25 ± 6.94	1.02 ± 0.55	0.0001
Nutritional status (Z-score IMT/U)	-0.208 ± 1.08	-0.047 ± 0.89	0.161 ± 0.19	0.031

Source: Primary Data, 2023, *Wilcoxon test

Table 3. Differences in hemoglobin levels before and after intervention in adolescent girls

Variable	Before Intervention Mean±SD	After Intervention Mean±SD	Difference Mean±SD	P Value
Hemoglobin Levels (g/dL)	11.9 ± 1.16	12.6 ± 0.93	0.7 ± 0.23	0.0001

Source: Primary Data, 2023, a Wilcoxon test

differences in values of hemoglobin levels before and after the intervention; the obtained p-value = 0.0001 on hemoglobin levels before and after intervention shows correlations and significant differences between hemoglobin levels before and after intervention. Therefore, it can be concluded that the intervention provided to the adolescent girl significantly influenced her hemoglobin levels.

DISCUSSION

Nutritional Status is a comprehensive overview of food intake and physical condition, primarily focusing on various features such as body composition, pathological and biochemical indices, and performance measures. Nutritional status describes the body's condition as a consequence of food consumed, absorption of nutritional intake, and energy use as an indicator. One method that can measure nutritional status is anthropometric measurements, used to assess the human body's size, proportions, and composition; they include height, weight, head circumference, and limb length. The nutritional status can then

influence various aspects of life, especially during adolescence; the body needs adequate and balanced nutrition to support optimal growth and development, health status, and the cognitive development status of children (14). Adequate nutritional needs must be addressed to maintain good nutritional status; various factors, including intake and eating behavior, influence this.

Adolescents' nutritional intake, especially those attending boarding Indonesian schools, must be considered. Busy activities mean that students only rely on food at times and portions provided by food providers in the dormitory or school. It has been shown that the nutritional intake of students who live in dormitories is lower than those who do not (15). Our present data align with this concept since they show that the average food intake of respondents is under adequate nutrition. Providing education on nutrition balance and MMS to respondents and implementing food interventions increases the average intake. Hardinsyah et al. (2016) state that nutrition education is important because it can improve the knowledge and skills required to develop practices and behaviors for healthy eating according to the principle of nutritional balance (16).

The direct and thorough food recall observation shows that respondents eat snacks more than they consume main meals. Skip-eating behavior can lead to inadequate food intake, which can cause micronutrient and macronutrient deficiencies (17). This condition can describe and even result in undernutrition or poor malnutrition in adolescent girls.

We show a significant improvement in hemoglobin levels after the intervention, with a decrease in anemia by 22 %, as well as an average increase in hemoglobin levels of 0.7 g/dL. This is in line with a previous study which examines whether long-term once- or twice-weekly supplementation of MMN can improve hemoglobin (Hb) and micronutrient status more than twice-weekly IFA supplementation in anemic adolescent girls in Bangladesh. They demonstrated that although all three treatments effectively reduced iron deficiency, once-weekly MMN produced significantly lower serum ferritin concentrations than the other treatments at both 26 and 52 wk. Both once- and twice-weekly MMN significantly improved riboflavin, vitamin A, and vitamin C status compared with IFA. Overall, once-weekly MMN was less productive than twice-weekly MMN in improving iron, riboflavin, RBC folic acid, and vitamin A levels. Micronutrient supplementation beyond 26 weeks was likely important in sustaining improved micronutrient status (18). Adding other micronutrients to iron and folic acid supplements, given twice weekly, can marginally but significantly improve Hb response in adolescent girls with nutritional anemia. This has considerable implications for reducing anemia and micronutrient deficiencies among anemic adolescent girls in low-income countries. In addition to reducing the prevalence of anemia, it can continue to improve and maintain iron stores and improve micronutrient status in the body to prevent anemia when it reaches maturity.

Study Limitations and Recommendations.

This research has limitations, including the study being one group pretest-posttest. Only conducted in one school, due to considerations regarding the implementation of the test, it is difficult to obtain a control group of respondents that did not undergo the intervention that is equally considered with the intervention group in the same area cause that both groups of respondents have considered

homogeneous. To adequately demonstrate the effects of an intervention accurately, intergroup comparisons between the intervention and control groups are necessary. Besides, it can be added that other groups also saw the single effect of MMS intervention only, education only, or food delivery intervention only. Additionally, the duration of research can also be extended to show more real effects of interventions such as iron storage/ferritin levels in the blood.

CONCLUSION

The intervention, which provides multiple micronutrient supplements and nutritional education based on the “*Aksi Bergizi*” program at the boarding school, significantly improves the hemoglobin levels of adolescent girls in Indonesian boarding schools.

REFERENCES

1. Unicef Indonesia. Program Gizi Remaja Aksi Bergizi: Dari Kabupaten Percontohan Menuju Perluasan Nasional. United Nation Child Fund. Published online. 2021;1-12. [https://www.unicef.org/indonesia/media/9246/file/Program Gizi Remaja Aksi Bergizi dari Kabupaten Percontohan menuju Perluasan Program.pdf](https://www.unicef.org/indonesia/media/9246/file/Program%20Gizi%20Remaja%20Aksi%20Bergizi%20dari%20Kabupaten%20Percontohan%20menuju%20Perluasan%20Program.pdf)
2. Christian P, Smith ER. Adolescent Undernutrition: Global Burden, Physiology, and Nutritional Risks. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(4):316-328.
3. Hikma Saleh SN. The Effect of The Treatment With The Moringa Leaves Flour (Moringa Oleifera Leave) On The Increase Of Hemoglobin Levels After 3 Months Of Interventional Young Women Anemia Intamalatea Subdistrict Jeneponto Regency. Hasanuddin University. Disponible: [http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/4980/2/19_P102171028\(FILEminimizer\)%201-2.pdf](http://repository.unhas.ac.id/id/eprint/4980/2/19_P102171028(FILEminimizer)%201-2.pdf)
4. Rimbawan R, Nurdiani R, Rachman PH, Kawamata Y, Nozawa Y. School Lunch Programs and Nutritional Education Improve Knowledge, Attitudes, and Practices and Reduce the Prevalence of Anemia: A Pre-Post Intervention Study in an Indonesian Islamic Boarding School. *Nutrients.* 2023;15(4).
5. Taqhi SA. Overview of the Food Delivery System at the Hubulo Gorontalo Islamic Boarding School. *Indonesian Public Health Media.* 2014;2(1):241-247.

6. Emilia E. Relationship between iron intake and anemia status in female students at the Hidayatussalikin Islamic boarding school in Air Itam, Pangkalpinang City, 2017. *J Health Polytechnic Health Ministry of the Republic of Indonesia, Ministry of Health Pangkalpinang*. 2020;7(2):64.
7. Febrianti N. Factors, Relationships and, Nutrition with, Cognitive Environment, Adolescent Abilities, At, Putri Sultan, Gowa Islamic Boarding School, Hasanuddin. 2022.
8. Ma'arif MZ, Ristanti IK, Nafies DAA. "Nutrition Action Team" Educational Activities for Teenagers in Tuban Regency. *ABDIMASNU J Service to the Community*. 2021;1(3).
9. Oliveira B, Bicho M, Valente A. Development and Implementation of a Nutritional Education Program Aimed at Improving the Integration Process of Young Orphan Refugees Newly Arrived in Portugal. *Nutrients*. 2023;15(2):1-10.
10. Silalahi M. Utilization of Moringa Leaves (*Moringa oleifera* Lam) as a Traditional Medicine and Food Ingredient. *Maj Sciencetebes*. 2020;7(2):107-116.
11. Keats EC, Haider BA, Tam E BZ. UNIMMAP Multi-Micronutrient Supplement (MMS) Information for Service Providers: How to Open the Cap of a Bottle that is Difficult for Children to Open? Multi-micronutrient supplements for pregnant women during pregnancy. *Cochrane System Data Review* 2019;Ed 3.
12. Rahayu R. The Effect of Consuming Multiple Micro Nutrients (MMN) on the Increase in Weight of Pregnant Women. *J Traditional Midwifery and Health*. 2016;1(2):114-118.
13. Hoang NTD, Orellana L, Gibson RS, Le TD, Worsley A, Sinclair AJ, et al.. Multiple micronutrient supplementation improves micronutrient status in primary school children in Hai Phong City, Vietnam: A randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-13.
14. Awisata, Eka S NLP, Maemunah N. The Relationship between Nutritional Status and Cognitive Development of Children Aged 3-4 Years in PAUD Mawar, Tlogomas Village, Malang. *Nursing News*. 2019;4(1):393-402.
15. Utari D, Hidayat S, Tiurma S. Analysis of Food Preparation, Level of Preference, and Level of Energy and Nutrient Adequacy of Santri at Al-Hamidiyah Islamic Boarding School, Depok. 2020. Disponible: <http://repository.ipb.ac.id/handle/123456789/86947>
16. Hardiansyah, Supariasa. *Nutrition Science: Theory & Applications*. Nutritional Status Assessor. 2016:126-132.
17. Nurrahmi AT, Syam A, Salam A, Jafar N, Indriasari R, Hasan N. Effect of pumpkin seed capsules on nutritional status and hemoglobin levels of pregnant women with chronic energy deficiency. *Gac Med Caracas*. 2023;131(3):650-655.
18. Ahmed F, Khan MR, Akhtaruzzaman M, Karim R, Williams G, Torlesse H, et al. Long-Term Intermittent Multiple Micronutrient Supplementation Enhances Hemoglobin and Micronutrient Status More Than Iron + Folic Acid Supplementation in Bangladeshi Rural Adolescent Girls with Nutritional Anemia. *J Nutr*. 2010;140:1879-1886.

Memoria operativa y su relación con la capacidad de comprensión lectora en estudiantes de básica primaria

Working memory and its relationship with reading comprehension ability in primary school students

Miladys Paola Redondo Marín¹, Martha Esther Guerra Muñoz², Luz Karine Jiménez Ruiz³, María Margarita Tirado Vides⁴, Miguel Ángel Ojeda⁵, Isabel Pinto⁶

RESUMEN

Introducción: La Memoria Operativa (MO) se encarga de almacenar y procesar información de manera temporal, lo cual es esencial para actividades cognitivas complejas como la comprensión de textos. Cuando leemos, debemos mantener la información que ya hemos leído mientras continuamos procesando el texto, para poder establecer conexiones y llegar a una comprensión global. **Objetivo:** Tuvo como objetivo el análisis de la relación entre la memoria operativa y la capacidad de comprensión lectora de estudiantes de básica primaria. **Método:** Se llevó a cabo una investigación cuantitativa de alcance correlacional y diseño no experimental transversal. Se trabajó con una muestra de 158 niños de cuarto y quinto grado de una Institución pública de la ciudad de Valledupar, Colombia. Los instrumentos aplicados fueron la escala

de memoria operativa de la prueba de inteligencia Wisc-IV y sus subescalas de prueba de dígitos, prueba de letras, prueba de aritmética y la prueba comprensión de texto de la batería neuropsicológica BANETA para establecer la capacidad de comprensión lectora. **Resultados:** Dentro de los principales hallazgos se encuentran que solo el 6 % de los estudiantes tienen un nivel de comprensión lectora alto, frente a un 75 % de niños que muestran un nivel muy bajo de comprensión de texto. Los resultados de memoria operacional indican que 27 % se encuentran en un nivel normal y 54 % en niveles normal lento y límite de capacidad de memoria. **Conclusión:** Existe una correlación positiva significativa entre memoria operacional y la comprensión lectora indicando que, a mayor memoria de trabajo, mayor comprensión lectora.

Palabras clave: Memoria, comprensión lectora, aprendizaje, lectura.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.10>

¹Docente investigadora. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. E-mail: miladysredondo@unicesar.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1486-5676>

²Docente investigadora. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. E-mail: marthaguerra@unicesar.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6927-1157>

³Docente investigadora. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. Email: luzjimenez@unicesar.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-1693>

⁴Docente investigadora. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. E-mail: mariatirado@unicesar.edu.co ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7521-0924>

⁵Maestría en Educación. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. E-mail: miojear@gmail.com ORCID: <http://orcid.org/0009-0006-4108-373x>

⁶Estudiante Maestría en Educación. Universidad Popular del Cesar. Valledupar – Colombia. E-mail: icpinto@unicesar.edu.co
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0589-5973>

Recibido: 25 de junio 2024
Aceptado: 12 de julio 2024

Autor de correspondencia: Miladys Paola Redondo Marín. E mail: miladysredondo@unicesar.edu.co

SUMMARY

Introduction: *Working Memory (WM) temporarily stores and processes information, essential for complex cognitive activities such as text comprehension. When reading, we must maintain the information we have already read while continuing to process the text to establish connections and reach a global understanding.* **Objective:** *This research analyzed the relationship between working memory and reading comprehension ability in elementary school students.* **Method:** *A quantitative correlational study with a non-experimental cross-sectional design was conducted. The sample consisted of 158 fourth and fifth-grade students from a public institution in Valledupar, Colombia. The instruments used were the working memory scale of the Wisc-IV intelligence test and its subtests (digit test, letter test, arithmetic test), and the text comprehension test from the BANETA neuropsychological battery to establish reading comprehension ability.* **Results:** *Among the main findings, only 6 % of the students have a high reading comprehension level, compared to 75 % of children who show shallow text comprehension. Working memory results indicate that 27 % are at a normal level and 54 % at normal slow and borderline memory capacity levels.* **Conclusion:** *There is a significant positive correlation between working memory and reading comprehension, indicating that the greater the working memory, the greater the reading comprehension.*

Keywords: *Memory, reading comprehension, learning, reading.*

INTRODUCCIÓN

La comprensión lectora es una habilidad fundamental para los estudiantes y debe ser fortalecida durante la educación básica primaria. Desafortunadamente, los resultados de pruebas nacionales e internacionales indican que los estudiantes colombianos tienen un nivel insuficiente de comprensión de textos. En una reciente medición de calidad educativa, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (1) informó que Colombia obtuvo una de las calificaciones más bajas en la prueba PISA en comparación con otros países miembros de la organización. La prueba PISA para Centros Educativos mide el conocimiento aplicado y las competencias en lectura, matemáticas y ciencias de los estudiantes de 15 años, además

de sus actitudes hacia el aprendizaje con el objetivo de comprender el rendimiento global del centro educativo. En lectura, Colombia obtuvo 412 puntos, mientras que la media es de 487. Esto muestra una disminución significativa en comparación con el resultado obtenido en 2015 cuando los estudiantes colombianos obtuvieron una puntuación de 425 puntos en lectura, lo que indica una disminución en comparación con años anteriores (2). Esta problemática se aborda desde contextos científicos de la psicología y la educación, teniendo en cuenta que entre los factores relacionados con las dificultades en la comprensión lectora se resaltan los de carácter interno y externo; entre los primeros se incluyen los procesos psicológicos de orden biológico como la atención, la memoria, el pensamiento y el lenguaje y entre los segundos factores sobresalen las estrategias de enseñanza y aprendizaje de docentes y estudiantes, respectivamente. Las falencias en la capacidad de almacenamiento de la información y los desaciertos en la manera en la cual se adquieren los datos son causa de los déficits en el proceso de aprendizaje de la comprensión de textos en estudiantes de todos los niveles educativos (3).

Algunos autores afirman que la competencia de comprensión de texto es la clave para el buen desempeño en las otras áreas académicas (4). La potencialización de esta habilidad se inicia una vez que el educando supere la fase de aprestamiento en el nivel de educación preescolar, la maduración de las áreas identificadas en el cerebro para la percepción visual y auditiva de símbolos (consonantes y vocales) y fonemas (pronunciación) asimismo la reproducción gráfica, decodificación y almacenamiento en la memoria de significados y conceptos previos que posibilitan que el estudiante de básica primaria comprenda el mensaje del texto que lee (5). La comprensión lectora implica entender lo que se decodifica y relacionarlo con las experiencias personales y el contexto. También incluye la interpretación del texto a través de la perspectiva del lector, su reflexión y valoración crítica de la información (6).

La investigación científica y la neuropsicología han demostrado que la comprensión lectora está influenciada por factores biológicos y ambientales (7). Los factores biológicos incluyen los procesos cognitivos y psicológicos

básicos, mientras que los factores ambientales incluyen las estrategias de enseñanza del docente y las estrategias de aprendizaje del estudiante. Los problemas de memoria y las dificultades en la adquisición de información pueden afectar directamente el proceso de aprendizaje de la comprensión lectora en niños y adolescentes (3).

Esta investigación hace énfasis en la memoria como proceso base para el desarrollo de la habilidad de comprensión lectora; la memoria es definida como la capacidad de almacenar y recuperar información de tipo perceptiva y conceptual o bien sea la facultad de retener el conocimiento adquirido en relación con un fenómeno y la interpretación que se hace del mismo (5,8,9).

Este proceso básico del aprendizaje es concebido generalmente desde las tipologías sensorial, a corto y a largo plazo; es precisamente la llamada memoria a corto plazo la relacionada con la memoria de trabajo u operativa, señalando que ésta desarrolla tareas relacionadas con la comprensión de textos, en tanto a la habilidad de procesamiento y mantenimiento de objetivos al resolver problemas o preguntas generadas de la lectura (8).

La memoria operativa (MO) es un sistema multicomponente responsable de mantener datos mientras se procesan otros y se aíslan las distracciones. Es de gran importancia en tareas asociadas a la comprensión, procesamiento y mantenimiento de objetivos al resolver problemas. Está conformada por el ejecutivo central, el bucle fonológico, la agenda visoespacial y el búfer episódico. El primero se encarga de coordinar a los demás; el segundo almacena, temporalmente, información de naturaleza verbal; el tercero guarda estímulos del tipo visual y espacial y, finalmente, el búfer episódico, de mantener una relación entre los tres y la memoria de largo plazo (10).

Algunos estudios realizados en torno a las variables memoria operativa y comprensión lectora han logrado demostrar una correlación significativa entre ambas (11) donde se concluye que la medición de la memoria operativa puede predecir el desempeño en relación con la comprensión de textos en escolares y su rendimiento académico en general. Esta interacción entre ambos procesos se da incluso

desde el primer grado de la básica primaria cuando apenas se inicia la potencialización en esta habilidad. Fatama (12), en su estudio con 78 niños del primer nivel escolar, logró establecer mediante el estadístico Rho de Spearman que existe una relación media y significativa entre memoria operativa y comprensión lectora, es decir, a mayor nivel de capacidad de almacenamiento de la información mejor será el rendimiento lector y su derivada comprensión.

Por su parte Barreto Contreras (13) en su investigación realizada con niños de tercer, cuarto y quinto grado del nivel básica primaria señala que la memoria operativa es fundamental en el aprendizaje de procesos sintácticos, ortográficos, semánticos y por ende en la comprensión de oraciones expresadas de manera verbal a través de la lectura en voz alta. Sin embargo, se observó que, entre los 83 estudiantes evaluados, el nivel de desempeño en los procesos ejecutivos de la memoria operativa es inferior en relación a su edad, es decir los estudiantes de los grados más avanzados presentaron niveles más bajos de capacidad de memoria operativa.

A partir de estas premisas teóricas y de estudios que anteceden la relación entre la memoria operativa y la comprensión lectora, el objetivo central de este estudio se centró en determinar esa relación en un contexto de escuela pública con estudiantes de los dos últimos grados de básica primaria.

METODOLOGÍA

Enfoque y alcance

Se llevó a cabo un estudio cuantitativo de alcance correlacional para determinar la relación entre las dimensiones de las variables de memoria operativa y los niveles de comprensión lectora de estudiantes de básica primaria. El diseño del estudio fue no experimental y transversal, y las variables se trabajaron sin manipularlas deliberadamente. La información se recopiló mediante observación en la institución educativa y se analizó posteriormente. Los padres de familia o acudientes recibieron información previa a la aplicación de los instrumentos y proporcionaron su consentimiento informado para la investigación.

Población y muestra

La población del estudio consistió en 890 estudiantes de educación básica primaria que asisten a la institución educativa Joaquín Ochoa Maestre en Valledupar. La muestra seleccionada estuvo compuesta por 158 estudiantes de cuarto y quinto grado, de los cuales 76 son niños y 72 son niñas, con edades entre 8 y 11 años. Los estudiantes seleccionados son residentes de los barrios cercanos a la institución educativa en la comuna tres y pertenecen a los estratos socioeconómicos 1 y 2. El método de muestreo utilizado fue el probabilístico simple y se seleccionaron los estudiantes de los listados de los cursos correspondientes.

Instrumentos

Para obtener los datos base del análisis a realizar se aplicaron los instrumentos escala de memoria de trabajo de la prueba Wisc-IV, la cual está constituida por las subescalas prueba de dígitos que mide la memoria auditiva, capacidad secuencial, atención, decodificación y aprendizaje; la prueba de letras y números que valora el procesamiento mental de la información, formación secuencial, organización visoespacial y memoria auditiva; finalmente está la prueba de aritmética que evalúa el manejo mental de la

información, atención, concentración, memoria a corto y largo plazo y razonamiento numérico.

Para establecer la capacidad de comprensión lectora se utilizó la prueba comprensión de texto de la batería neuropsicológica para la evaluación de trastornos de aprendizaje BANETA, esta subescala observa la comprensión y significados de palabras y frases, la inferencia del texto, la capacidad de decodificación y una comparación entre la decodificación y la comprensión de la lectura.

RESULTADOS

El estudio incluyó una población de 158 estudiantes, de los cuales el 43 % eran niñas y el 57 % eran niños. La edad promedio de los estudiantes fue de 9 años y 3 meses, con edades que oscilan entre 8 y 11 años. Todos los estudiantes pertenecían a los estratos socioeconómicos 1, 2 y 3. En la Figura 1 se presentan los resultados de la capacidad de comprensión lectora, donde se puede observar que el 75 % de los estudiantes se encuentra por debajo del percentil 10, lo que indica un rendimiento sumamente bajo en cuanto a la comprensión de texto. El 18 % se encuentra en el percentil de 10 a 20, lo que indica un rendimiento bajo, el 1 % se encuentra en el

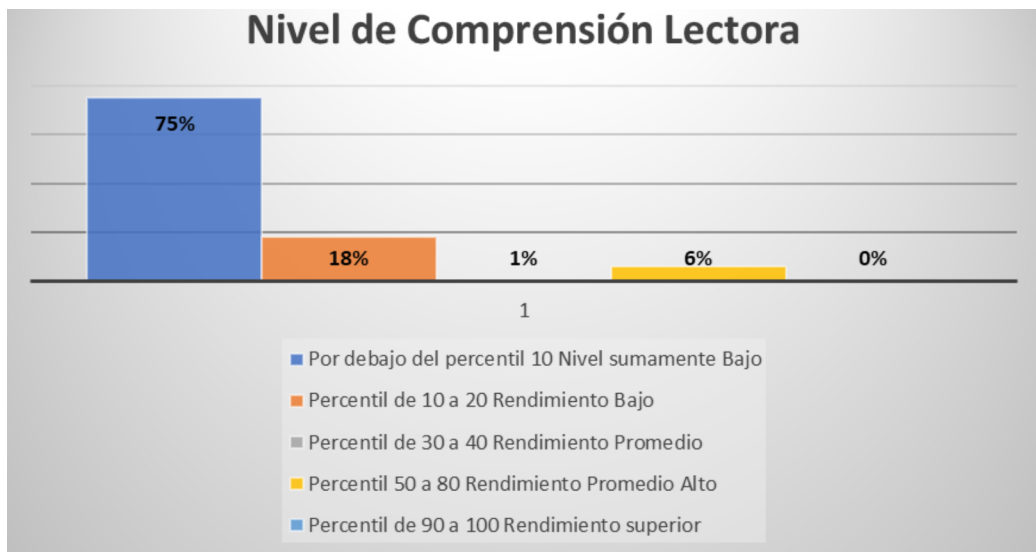


Figura 1. Comprensión lectora. Fuente: Datos propios de la investigación.

MEMORIA OPERATIVA Y SU RELACIÓN CON LA CAPACIDAD DE COMPRENSIÓN LECTORA

percentil 30 a 40, lo que equivale a un rendimiento promedio bajo, y solo el 6 % se encuentra en el percentil 50 a 80, lo que indica un rendimiento de promedio alto.

Los resultados de los niveles de memoria de trabajo presentados en la Figura 2 indican que el

27 % de los estudiantes se encuentra en un nivel normal de memoria de trabajo, un 27 % en el nivel normal lento y un 27 % en límitefo. Solo se observan porcentajes mínimos de 1 % en los niveles de superdotado y brillante.

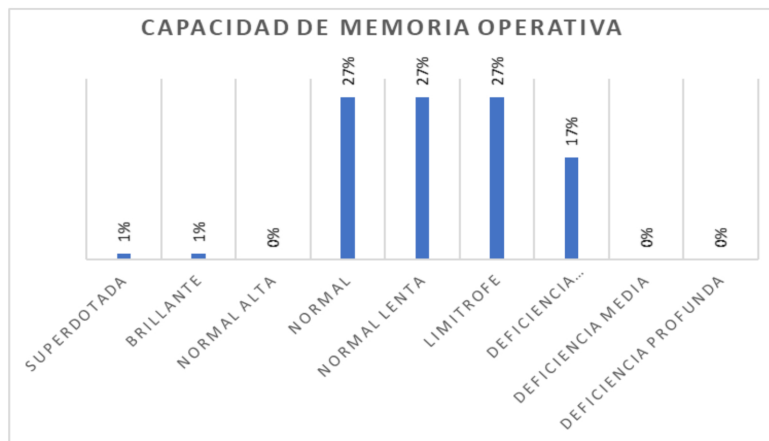


Figura 2. Memoria operativa. Fuente: datos propios de la investigación.

La Figura 3 evidencia que en cuanto a la capacidad de memoria operativa del 75 % de los integrantes de la muestra que obtuvieron un resultado por debajo del percentil 10 equivalente

a un nivel de comprensión de texto sumamente bajo, el 1 % tiene una capacidad superdotada de este proceso, el 18 % muestra deficiencia superficial, el 31 % capacidad límitefo, un

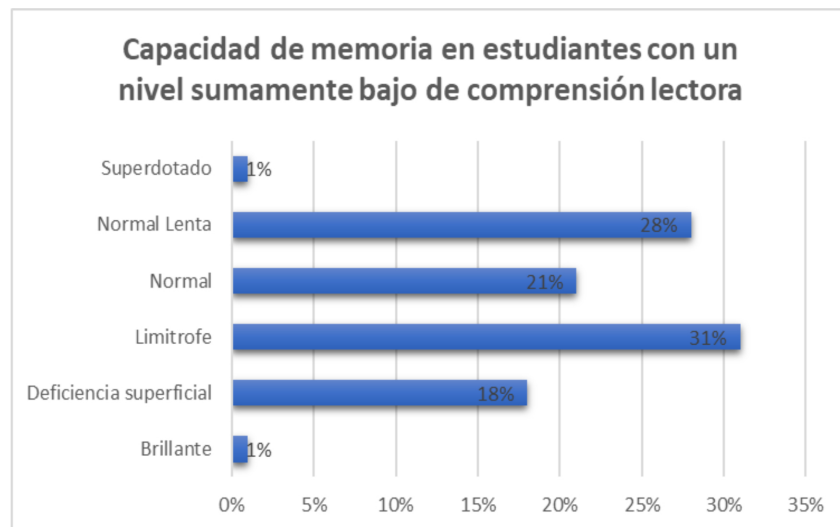


Figura 3. Capacidad de memoria operativa y nivel sumamente bajo de comprensión lectora. Fuente: datos propios de la investigación.

21 % tiene una capacidad de memoria normal, el 28 % una capacidad de memoria normal lenta y un 1 % un nivel superdotado de su capacidad de retención.

Para realizar el análisis de las correlaciones de las variables se empleó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov, el Cuadro 1 presenta los resultados y se evidencia que la prueba de normalidad arrojó que no sigue una distribución

normal, por lo tanto, se trabajó con un estadígrafo no paramétrico para establecer las correlaciones.

En el Cuadro 2 se muestra el análisis de correlación no paramétrica de Spearman en los que se evidencia que existe una correlación positiva significativa entre comprensión lectora y memoria de trabajo, es decir, que a mayor memoria de trabajo mayor comprensión lectora en los niños y niñas de educación básica primaria de la institución educativa Joaquín Ochoa Maestre.

Cuadro 1. Prueba de normalidad

	Hipótesis nula	Prueba	Sig. ^a	Decisión
1	La distribución de Comprensión Lectora es normal con la media 6 y la desviación estándar 2,882.	Prueba de Kolmogórov-Smirnov para una muestra	0,001	Se rechaza la hipótesis nula.
2	La distribución de Memoria de Trabajo es normal con la media 82 y la desviación estándar 14,029.	Prueba de Kolmogórov-Smirnov para una muestra	0,009	Se rechaza la hipótesis nula.

a. El nivel de significación es de 0,05.

Cuadro 2. Correlación entre variables

		Comprensión Lectora	Memoria de Trabajo
Rho de Spearman	Comprensión Lectora	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	0,004
		N	158
	Memoria de Trabajo	Coefficiente de correlación	0,227**
		Sig. (bilateral)	0,004
		N	158

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: datos propios de la investigación

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el contexto de los estudios que hacen referencia a la memoria se establece una tipología que implica la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo. La llamada memoria de trabajo u operativa se incluye en el tipo que receptiva, decodifica y comprende la información en un periodo corto de tiempo caracterizándose por su capacidad de almacenar y procesar información requerida para tareas cognitivas entre ellas la

comprensión lectora (14). Huarache (15) indica que la memoria procedimental permite el análisis y la síntesis de la información además de la retención de datos necesarios para la ejecución de ejercicios mentales, tal y como ocurre cuando en el proceso de lectura se inicia con el reconocimiento del texto (pre-lectura) para una posterior lectura comprensiva y solución de los cuestionarios que evalúan la comprensión lectora.

El proceso de enseñanza de la comprensión lectora inicia y se hace más compleja a medida

que se avanza en la educación básica primaria, la fase inicial implica enseñar a decodificar al niño las palabras y frases que constituyen el texto, el proceso de comprensión toma bases una vez que los niños aprenden a comunicarse, la escuela se encarga entonces de promover la lectura como herramienta para aprender, lo que implica que el estudiante desarrolle la capacidad de entender y extraer las ideas primordiales del escrito y las utiliza para resolver el taller de lectura (16).

Esta investigación se centró en identificar el nivel de comprensión lectora de estudiantes de básica primaria estableciendo que el 75 % tienen un nivel bajo en esta competencia, son educandos que presentan dificultades en la decodificación y comprensión del lenguaje escrito, o incluso en ciertos casos se puede observar que aunque tengan la capacidad de codificar las palabras y frases de la lectura se les dificulta interpretar el texto o a su vez los errores tan marcados en la codificación son los que no les permiten comprender lo que leen (17). Lo anterior es lo que se observa en el contexto externo de la acción de leer y comprender pero es el resultado de alteraciones en los procesos cognitivos que tienen influencia en la lectura como lo son la atención y la memoria, evidenciando que educandos con niveles bajos de comprensión lectora presentan alteraciones que van de leve a severa en su capacidad de memoria y atención (9).

El presente estudio confirma una vez más la hipótesis de la incidencia de la memoria operativa en el desarrollo de la comprensión lectora estableciendo correlaciones significativas entre ambas variables, siendo aun más notoria esta relación en el nivel de básica primaria donde a medida que se avanza en grado escolar la correlación es mayor. En efecto, Canales (10) observó que el funcionamiento de la memoria operativa de estudiantes de quinto grado es superior en nivel a la de los niños de cuarto grado aunque ambos grupos tengan la capacidad en la competencia lectora propia de su edad.

Un hallazgo que resalta en el presente estudio es la observación específica de la capacidad de memoria operativa en el 75 % de los estudiantes que obtuvieron un nivel sumamente bajo de comprensión lectora, el 49 % de estos educandos tienen una capacidad normal y normal-lenta de almacenamiento de la información, de manera que

también existen otros factores que trascienden lo biológico, a lo ambiental como las estrategias de enseñanza docente y estrategias de aprendizaje del educando que inciden en su habilidad de comprensión lectora, variables que también ameritan investigación en contexto científico (3).

En conclusión, los resultados de este estudio refuerzan la importancia de la memoria operativa en el desarrollo de la comprensión lectora en estudiantes de básica primaria. Los datos obtenidos demuestran una correlación positiva significativa entre la capacidad de la memoria operativa y el nivel de comprensión lectora, lo que sugiere que, a mayor capacidad de memoria de trabajo, mejor es el desempeño en la comprensión de textos.

Un hallazgo preocupante lo constituye el hecho que un alto porcentaje de los estudiantes evaluados presentaron un nivel sumamente bajo de comprensión lectora, lo que indica serias dificultades en la capacidad de entender, interpretar y extraer significado de los textos leídos, lo cual es especialmente alarmante considerando que estos estudiantes están en los últimos grados de la educación básica primaria, donde se espera que ya hayan desarrollado habilidades de comprensión lectora más avanzadas.

En cuanto a la memoria operativa, los resultados muestran una distribución variada de niveles lo que sugiere que existe una diversidad considerable en las capacidades de memoria de trabajo entre los estudiantes evaluados, lo cual podría estar influyendo en sus habilidades de comprensión lectora. Es interesante notar que incluso entre los estudiantes con muy bajo nivel de comprensión lectora, se observa una variedad en sus capacidades de memoria operativa. Esto indica que, si bien la memoria de trabajo juega un papel importante, no es el único factor que determina la comprensión lectora. Efectivamente, existen otros factores tanto biológicos como ambientales que influyen en esta habilidad, incluyendo las estrategias de enseñanza de los docentes y las estrategias de aprendizaje de los propios estudiantes.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la práctica educativa. Sugieren la necesidad de implementar estrategias pedagógicas que no solo se enfoquen en la enseñanza directa

de la comprensión lectora, sino que también incluyan actividades para fortalecer la memoria operativa de los estudiantes. Además, dada la diversidad de capacidades observadas, es crucial adoptar un enfoque diferenciado que atienda las necesidades específicas de cada estudiante.

Por otro lado, el estudio resalta la importancia de considerar el desarrollo evolutivo de estas habilidades. Se observa que la relación entre memoria operativa y comprensión lectora tiende a fortalecerse a medida que los estudiantes avanzan en los grados escolares, lo que subraya la necesidad de un enfoque continuo y progresivo en el desarrollo de estas habilidades a lo largo de la educación primaria.

Finalmente, este estudio aporta evidencia significativa sobre la relación entre la memoria operativa y la comprensión lectora en el contexto de la educación básica primaria en Colombia. Los resultados obtenidos no solo contribuyen al cuerpo de conocimiento existente sobre estos procesos cognitivos, sino que también ofrecen una perspectiva valiosa para la mejora de las prácticas educativas. Se hace evidente la necesidad de un enfoque integral que aborde tanto el fortalecimiento de la memoria operativa como el desarrollo de estrategias específicas de comprensión lectora, con el fin de mejorar el rendimiento académico general de los estudiantes.

REFERENCIAS

1. OCDE. Activos con América Latina y el Caribe by OECD - Issuu. 2017. Disponible: <https://issuu.com/oecd.publishing/docs/activos-con-america-latina-y-el-caribe>
2. Portafolio. Noticias económicas de Colombia y el mundo. 2024. Colombia con los peores resultados de las pruebas Pisa de la Oede. Disponible: <https://www.portafolio.co/economia/regiones/colombia-con-los-peores-resultados-de-las-pruebas-pisa-de-la-ocde-606991>
3. Muelas Á. La influencia de la memoria y las estrategias de aprendizaje en relación a la comprensión lectora en estudiantes de educación primaria. *International Journal of Developmental and Educational Psychology*. Rev INFAD Psicol. 2014;6(1):343-350.
4. García-García M, Arévalo-Duarte M, Hernández-Suárez C. La comprensión lectora y el rendimiento escolar. *Pedagogía del lenguaje*. 2019;12(36):33-45.
5. Anaya EV, Muro AA, Sifuentes LDN, Sáenz SGF. Comprensión lectora y el rendimiento académico en Educación Primaria. *Investigaciones Sobre Lectura*. 2019;(12):65-82.
6. Hoyos MP, Gallego TM. Desarrollo de habilidades de comprensión lectora en niños y niñas de la básica primaria. *Rev Virtual Univ Católica del Norte*. 2017;(51):23-45.
7. Carballar R, Martín-Lobo P, Gámez AM, Carballar R, Martín-Lobo P, Gámez AM. Relación entre habilidades neuropsicológicas y comprensión lectora en Educación Primaria. *Cuad Invest Educ*. 2017;8(2):49-59.
8. Esquivel-Gámez I, Gálvez-Buenfil K, Barrios-Martínez F. Habilidades de pensamiento, comprensión lectora y memoria operativa en estudiantado normalista. *Rev Electr Educare*. 2022;26(3):1-20.
9. Martínez M, Gama J, Gama J, Sánchez C, Ruíz U. La atención y memoria en estudiantes con baja comprensión lectora. *Rev RedCA*. 2020;3(7):54-65.
10. Suárez A, Suárez L, Liliana Leslie Suárez Menéndez. Relación entre memoria de trabajo verbal y comprensión lectora: relationship between verbal working memory and reading comprehension. *LATAM Revista Latinoamericana De Ciencias Sociales Y Humanidades*. *Rev Latinoam Cienc Soc Human*. 2023;4(1):1982-1993.
11. Guzmán B, Véliz M, Reyes F. Memoria operativa, comprensión lectora y rendimiento escolar. *Literatura y Lingüística*. 2017;35(1):377-402.
12. Fatama Shuy Y. Memoria operativa y comprensión lectora en estudiantes del primer grado de primaria de la Institución Educativa Pública 62009, Yurimaguas - 2022. Repositorio Institucional - UCV. 2022.
13. Barreto Contreras AE. La memoria operativa y los procesos sintácticos y semánticos de la lectura en estudiantes de tercero, cuarto y quinto de primaria. 2021; <https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/21204>
14. Torres A. Memoria de trabajo (operativa): componentes y funciones. *Psicología y mente*. <https://psicologiymente.com/inteligencia/memoria-de-trabajo-operativa>
15. Huarache Ocaña FA. Comprensión lectora y variables cognitivas en estudiantes de segundo año básico. *Fides et Ratio - Rev Difusión cultural y científica de la Universidad La Salle en Bolivia*. 2021;22(22):43-65.
16. Plaza-Plaaza J. Lectura y comprensión lectora en niños de primaria. Plaza-Plaza. Polo del Conocimiento. Polo del conocimiento. 2021;6(3):2232-2245.
17. Canales R. Procesos cognitivos y estrategias psicolingüísticas que intervienen en la lectura comprensiva: diseño y ejecución de un programa experimental en niños con problemas de aprendizaje. *Rev Invest Psicol*. 2008;11(1):81-100. 2014;11.

Hypoglycemic effect of *Musa sapientum* l. peel biscuits in Maros, Indonesia

Efecto hipoglicemiante de las galletas de cáscara de *Musa sapientum* l. en Maros, Indonesia

Alifka Rahmayanti Jamaluddin^{1a}, Ida Leida Maria^{2a}, Ridwan Amiruddin^{3a}, A. Arsunan Arsin^{4a}, Nurhaedar Jafar^{5b}, Aminuddin Syam^{6b}

SUMMARY

Background: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by increased blood sugar levels. The treatment of diabetic patients is carried out using non-pharmacological and pharmacological treatments. Banana (*Musa sapientum* L.) peels are known to have pharmacological effects, such as antioxidant and hypoglycemic. **Objective:** This study aims to determine the effect of banana (*Musa sapientum* L.) peel biscuits administration on blood sugar levels in diabetes mellitus patients, providing a potential non-pharmacological treatment option. **Methods:** It is an experimental research with a pre-posttest and control group design. Sampling used a purposive sampling technique, with a sample size of 40 diabetic patients, all taking metformin (20 intervention, 20 control groups). Data analysis was performed using the Wilcoxon test. **Results:** The study revealed a significant reduction in blood sugar levels (an average

of -10.4 %) in diabetes mellitus patients before and after banana (*Musa sapientum* L.) peel biscuits and metformin administration when compared with the control group receiving only metformin as antidiabetic treatment (-1.8%). This reduction in blood sugar levels is convincing evidence of the potential of banana peel biscuits as a non-pharmacological treatment option. **Conclusion:** Banana (*Musa sapientum* L.) peel biscuits are coadjuvant in controlling blood sugar levels in patients with diabetes mellitus, offering a practical and potentially effective treatment option.

Keywords: Banana peel, biscuits, blood sugar levels, diabetes mellitus; *Musa sapientum* L.

RESUMEN

Antecedentes: La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por un aumento de los niveles de azúcar en sangre. El tratamiento de los pacientes diabéticos se realiza mediante tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Se sabe que las cáscaras de plátano (*Musa sapientum* L.) tienen efectos farmacológicos, como antioxidantes e hipoglucemiantes. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo determinar el efecto de la administración de

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.11>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3467-9461>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5309-2397>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0235-4211>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3311-6686>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1578-0831>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7284-2985>⁶

^aDepartment of Epidemiology, Faculty of Public Health, Hasanuddin University - Indonesia

^bDepartment of Nutritionist, Faculty of Public Health, Hasanuddin University - Indonesia

Recibido: 12 de julio 2024
Aceptado: 22 de julio 2024

*Corresponding author: Alifka Rahmayanti Jamaluddin; E-mail: alifkarj06@gmail.com

galletas de cáscara de plátano (Musa sapientum L.) sobre los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus, proporcionando una posible opción de tratamiento no farmacológico. Métodos: Es una investigación experimental con un diseño pre-postest y grupo control. El muestreo utilizó una técnica de muestreo intencional, con un tamaño de muestra de 40 pacientes diabéticos, todos tomando metformina (20 grupos de intervención, 20 grupos de control). El análisis de los datos se realizó mediante la prueba de Wilcoxon. **Resultados:** El estudio reveló una reducción significativa en los niveles de azúcar en sangre (un promedio de -10,4 %) en pacientes con diabetes mellitus antes y después de la administración de galletas con cáscara de plátano (*Musa sapientum L.*) y metformina, en comparación con el grupo de control que recibió solo metformina como tratamiento antidiabético (-1,8 %). Esta reducción de los niveles de azúcar en sangre es una prueba convincente del potencial de las galletas de cáscara de plátano como opción de tratamiento no farmacológico. **Conclusión:** Las galletas de cáscara de plátano (*Musa sapientum L.*) son coadyuvantes en el control de los niveles de azúcar en sangre en pacientes con diabetes mellitus, ofreciendo una opción de tratamiento práctica y potencialmente efectiva.

Palabras clave: Cáscara de plátano, galletas, niveles de azúcar en sangre, diabetes mellitus, *Musa sapientum L.*

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels; it may be due to impaired insulin secretion, resistance to peripheral actions of insulin, or both. Over time, this leads to severe damage to many of the body's systems, especially the nerves, blood vessels, heart, eyes, and kidneys (1). Data from the International Diabetes Federation (IDF) states that globally, the number of people with diabetes mellitus is found in people aged 20-79 years in several countries in the world. Indonesia is in the sixth category with the highest number of people with diabetes in the world after China, India, the United States, Brazil, and Mexico, being the country in Southeast Asia that is included in the list of 10 countries with the highest number of sufferers (2). The results of Basic Health Research (Riskesdas) in Indonesia reported that there was a significant increase in the prevalence of diabetes, from 6.9 % in 2013 to 8.5 % in 2018 (3).

The increasing prevalence of diabetes mellitus has made many researchers interested in developing anti-diabetes mellitus drugs. There have been many oral hypoglycaemic drugs that are effective in reducing high blood sugar levels, but the complications caused by diabetes mellitus have not been well prevented, so efforts are still needed to find new drugs with physiological anti-diabetic abilities that are targeted, safe, and readily available or economical (4). Medical treatment in diabetes patients is divided into two groups: non-pharmacological treatment and pharmacological treatment. Although pharmacologic agents are often prescribed to lower blood glucose levels among patients with hyperglycemia, nonpharmacologic therapies for diabetes, including dietary modifications and physical activity, play a key role in reducing microvascular complications associated with hyperglycemia. One of the non-pharmacological treatments for diabetes is traditional medicine using herbal ingredients that people with diabetes mellitus can use (5). Plants have been used in traditional medicine since antiquity, and many active metabolic products with biological significance are obtained from them.

Banana, an eatable fruit produced by some herbaceous flowering plants of the genus *Musa*, is one of the valuable fruits with proven pharmacological potential. The presence of phytochemical compounds, such as flavonoids and tannins, supports the role of banana fruit and peels as an antidiabetic agent. In effect, Lakshmi et al. (6) reported that ethanol extract of kepok banana peel (*Musa sapientum L.*) has the ability to reduce glucose levels by 25,5 % in Streptozotocin-induced diabetic rats (500 mg/kg). This action is possible due to the antioxidant activity of kepok banana peel of 95,1 %, higher than bay leaf, which is only 50 % (7,8).

Banana (*Musa sapientum L.*) peel has antioxidant activity calculation with a value of 97.8 %; the value is the most significant result compared to the antioxidant activity of kepok banana peel, Uli banana peel and horn banana peel (9). In addition, kepok banana peel still contains 68.9 g water, 18.5 g carbohydrate, 0.3 g protein, 2.1 g fat, 715 mg calcium, 117 mg phosphorus, 1.6 mg iron, 0.1 mg vitamin B and 17.5 mg vitamin C in 100 grams of kepok banana peel (10). This high nutritional content makes it

suitable as a substitute for wheat flour. With a high enough nutritional content, it is possible to be processed into raw materials for making food substitutes for wheat flour to reduce the amount of usage. Several studies have been conducted on banana peels to lower blood sugar levels; banana peels are processed into other forms, such as banana peel flakes, banana peel extract capsules, and banana peel cookies, which are proven to reduce blood sugar levels in rats (11-13).

Although there is evidence of the effect of banana peels on reducing blood sugar levels, there are no studies on humans using banana peel raw materials. So, it is necessary to modify food products made from low-sugar raw materials so that the food can still contribute to nutritional adequacy for people with DM. One food that is favored by almost all ages is biscuits. Biscuits can be used as functional food if the biscuits have functional properties for health, including controlling blood glucose levels and having a low glycemic index (14). Banana peel biscuits can also be added with stevia sweetener to replace cane sugar as a sweetener. Stevia leaves contain natural non-caloric sweeteners and can produce sweetness 70-400 times that of cane sugar (15).

Based on the evidence, we were interested in innovating the peel of banana (*Musa sapientum L.*) to determine the effectiveness of banana (*Musa sapientum L.*) peel on reducing blood sugar levels in patients with diabetes mellitus at Marusu and Mandai Health Center Maros Regency, Indonesia.

METHODOLOGY

This research is a quantitative study with a quasi-experimental design, using a pretest-posttest with a control group. Matching was also conducted to minimize bias by ensuring the similarity of samples in terms of gender and age group (16). Food intake was monitored during the study using the 24-hour food recall method. The dependent variable was blood sugar level. The independent variable was the administration of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits. This research was conducted at the Marusu and Mandai Community Health Center, Maros Regency, in 2024.

Population and Sample

The total population was 64 individuals. Calculation of sample size was performed using the Federer formula (17). A total of 40 respondents who met the inclusion and exclusion criteria were divided into 20 treatment groups and 20 control groups. Participants from the Chronic Disease Management Program/Program Pengelolaan Penyakit Kronis (PROLANIS) of Marusu Health Center in Maros Regency who had diabetes mellitus were included in the intervention group. In contrast, participants from Mandai Health Center in Maros Regency who had diabetes mellitus were included in the control group. Sample selection was carried out through purposive sampling.

Description of cracker products

Banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits are made from very ripe banana (*Musa sapientum L.*) peel flour containing 80 g black flecks, 80 g wheat flour, 20 g cornflour, 10 g skimmed milk, 70 g margarine, 17 g egg yolk, 7.5 g stevia, baking soda, and vanilli (10,13).

Acceptability test (organoleptic test)

An organoleptic test evaluated the acceptability of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits. This involves a hedonic test, where panelists rate their liking of the product. The test involved 25 untrained panelists aged 45 and above from Makassar, using a 3-point scale: 1 (disliked), 2 (somewhat like), and 3 (like). The collected data was manually processed and analyzed using descriptive percentage analysis to assess the panelists' reactions.

Screening of chemical content of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits

Phytochemical analysis was carried out at the Makassar Health Laboratory Centre, South Sulawesi, Indonesia, with the number 24006789/LHU/BBLK-MKS/III/2024, to determine the active compounds, flavonoids, alkaloids, and

tannins in banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits.

Intervention

Patients fasting blood sugar levels were measured after fasting for 8-12 hours by health center staff on day 0 (before intervention), day 7 (follow-up), and measured on day 15 (after intervention). The intervention group was given banana peel (*Musa sapientum L.*) biscuits and also received metformin (500-1500 mg per day) as an antidiabetic drug; the control group received only metformin as an antidiabetic drug. Patients with diabetes mellitus were asked to respond to a questionnaire. The intervention group received banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits two pieces/day or 40 g/day, twice a day for 14 days at 10:00 and 16:00 (18). The experimental protocol was as follows:

Respondents from intervention and control groups completed a demographic questionnaire to determine their characteristics.

On days 0 and 7 of the study, fasting blood sugar levels were measured before the intervention. Banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits were consumed according to the dose. Fasting blood sugar levels were measured by taking blood samples from the respondents' fingertips using a glucometer with the EasyTouch General Check Up (GCU) brand and recording them on a blood sugar control sheet.

Food intake was measured by assessing 24-hour food recall for 14 days. Researchers directly interviewed respondents in both intervention and control groups according to guidelines validated by experts, namely Buku Foto Makanan by the Individual Food Consumption Survey Team.

Ethical considerations

This work is research with permission from the Research Ethics Commission of the Faculty of Public Health, Hasanuddin University, with number 467/UN4.14.1/TP.01.02/2024. All respondents in both intervention and control groups were given information about the purpose of the intervention and the procedures to be carried out, and the names and privacy of respondents

were kept confidential. Both groups were also asked to sign a consent form before the study.

Data Analysis

Data were processed using the STATA version 14 program. This study used two analyses: univariate and bivariate. Data were tested with univariate analysis. Bivariate analysis was used to assess differences in blood sugar levels of patients with diabetes mellitus between control and intervention groups, using the Wilcoxon test to analyze significant differences. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Organoleptic Analysis

Table 1 shows the organoleptic test results on banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits; the color organoleptic test scored 63 (84.0 %), with like criteria. When viewed from the criteria for like based on the percentage of color criteria, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has the criteria for like with a score of 71 (94.7 %). In addition, the organoleptic test regarding smell scored the highest, 60 (80.0 %), with the criteria of like. The criteria for like is based on the percentage of smell criteria; the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has the criteria for like with a score of 70 (93.0 %). The organoleptic test showed that flavor had the highest 36 (48.0 %) score, according to the like criteria. When viewed from the criteria for like based on the percentage of taste criteria, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has like criteria with a score of 59 (78.7 %). The organoleptic test for texture had the highest score of 42 (56.0 %), according to the criteria of like. When viewed from the like criteria based on the percentage of texture criteria, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample had like criteria with a score of 71 (81.3 %). The data show that most of the panelists preferred the color, smell, taste, and texture of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits compared to those who did not like the color, smell, taste, and texture of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits.

Table 1. Results of Organoleptic Analysis of Banana (*Musa sapientum L.*) Peel Flour and Wheat Biscuits

Criteria	Sample Value		
	n	Score	%
Color			
Like	21	63	84.0
Somewhat like	4	8	10.67
Disliked	0	0	0.0
Total	25	71	94.7 %
Smell			
Like	20	60	80.0
Somewhat like	5	10	13.0
Disliked	0	0	0.0
Total	25	70	93.0 %
Taste			
Like	12	36	48.0
Somewhat like	10	20	26.7
Disliked	3	3	4.0
Total	25	59	78.7 %
Textures			
Like	14	42	56.0
Somewhat like	8	16	21.3
Disliked	3	3	4.0
Total	25	71	81.3 %

Phytochemical Analysis

Table 2 shows that banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits contain active compounds. Banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits were positive for flavonoids at 544.3 µg/g, alkaloids at 463.8 µg/g and tannins at 738.5 µg/g. Table 2 also shows that one piece of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit weighing 20 grams contains flavonoids of 10.9 mg, alkaloids of 9.3 mg, and tannins of 14.8 mg.

Table 2. Phytochemical Test Results of Banana (*Musa sapientum L.*) Peel Biscuits and Conversion of Banana (*Musa sapientum L.*) Peel Compounds/Biscuit (20 g)

Phytochemical Compounds	Test Results		Conversion Result	
	Result	Unit	Result	Unit
Flavonoid	544.3	µg/g	10.9	mg/chip
Alkaloid	463.8	µg/g	9.3	mg/chip
Tanin	738.5	µg/g	14.8	mg/chip

Characteristics of the study sample

Table 3 shows that the respondents were primarily female, with the same proportion between the intervention and control groups, 75 % each, because gender matching was done in both research groups. Respondents in this study were mainly in the ≥60 years age group with the same proportion between the intervention and control groups, namely 60 %, because age matching was also carried out in both research groups. The majority of respondents had primary school education (65 %) in the intervention group, while in the control group, the majority had high school education (35 %). Most respondents worked as housewives in the intervention group (65 %) and control group (55 %). Respondents mainly were married in the intervention group (95 %) and control group (90 %).

Table 3. Socio-Demographic Characteristics of the Sample

Variables	Intervention	Control
Gender		
Man	5 (25.0 %)	5 (25.0 %)
Woman	15 (75.0 %)	15 (75.0 %)
Age group		
45-59 years old	8 (40.0 %)	8 (40.0 %)
≥60 years old	12 (60.0 %)	12 (60.0 %)
Education		
Didn't go to school/didn't finish/primary school	2 (10.0 %)	1 (5.0 %)
Elementary school	13 (65.0 %)	6 (30.0 %)
Junior High School	1 (5.0 %)	4 (20.0 %)
Senior High School	3 (15.0 %)	7 (35.0 %)
Bachelor degree	1 (5.0 %)	2 (10.0 %)
Work		
Housewife	13 (65.0 %)	11 (55.0 %)
Private employees	5 (25.0 %)	0 (0.0 %)
Self-employed	1 (5.0 %)	2 (10.0 %)
Pension 1	(5.0 %)	7 (35.0 %)
Marital status		
Marry	19 (95.0 %)	18 (90.0 %)
Single	0 (0.0 %)	2 (10.0 %)
Widow/widower	1 (5.0 %)	0 (0.0 %)
Total	20 (100.0 %)	20 (100.0 %)

Table 4 shows that most control groups had normal Body Mass Index (BMI) (75 %) as well as the intervention group (55 %). Respondents in the control group mostly did not smoke (95 %)

and the intervention group (85 %). Respondents in the intervention group mostly had no family history of diabetes mellitus (75 %), and in the control group, most had a family history of diabetes mellitus (55 %). Respondents in the intervention group mostly had diabetes mellitus for more than three years (60 %), and in the control group mostly had diabetes mellitus (50.0%). Respondents in the intervention group mostly organized their meals (85 %), and in the control group (65 %). 75 % of the respondents in the intervention group mostly did physical activity, while those in the control group did not (60 %). Respondents in the control group mostly did not ingest alternative herbal treatment (60 %), while in the intervention group, 50 % did not use alternative herbal treatment. Supervision of drug swallowing in the intervention group was supervised mainly by the children (50 %); in the control group, most of the supervision of drug swallowing was carried out by spouses (45 %).

Table 4. Clinical Characteristics of the Sample

Variables	Intervention	Control
Body Mass Index (BMI)		
Normal (18.5 – 25.0)	11 (55.0 %)	15 (75.0 %)
Fat (>25.0 – 27.0)	5 (25.0 %)	3 (15.0 %)
Obesity (>27.0)	4 (20.0 %)	2 (10.0 %)
Smoking Behavior		
Yes	3 (15.0 %)	1 (5.0 %)
No	17 (85.0 %)	19 (95.0 %)
Family History		
Yes	5 (25.0 %)	11 (55.0 %)
No	15 (75.0 %)	9 (45.0 %)
Long Suffering		
<1 year	1 (5.0 %)	2 (10.0 %)
1-3 years	7 (35.0 %)	8 (40.0 %)
>3 years	12 (60.0 %)	10 (50.0 %)
Meal Arrangements		
Yes	17 (85.0 %)	13 (65.0 %)
No	3 (15.0 %)	7 (35.0 %)
Physical Activity		
Yes	15 (75.0 %)	8 (40.0 %)
No	5 (25.0 %)	12 (60.0 %)
Herbal Alternative		
Yes	10 (50.0 %)	8 (40.0 %)
No	10 (50.0 %)	12 (60.0 %)
Drug Ingestion Monitor		
Husband and wife	6 (30.0 %)	9 (45.0 %)
Child	10 (50.0%)	7 (35.0 %)
You	2 (10.0 %)	1 (5.0 %)
Other	2 (10.0 %)	3 (15.0 %)
Total	20 (100.0 %)	20 (100.0 %)

Table 5 shows that most control (70 %) and intervention (65 %) group respondents had sufficient carbohydrate intake before the intervention. Most respondents (90 %) had insufficient fiber intake before the intervention in both the control and intervention groups. Respondents in the intervention (70 %) and control (85 %) groups mostly had adequate carbohydrate intake after the intervention. Respondents in the control and intervention groups mostly had insufficient fiber intake after the intervention.

Table 5. Food Intake Characteristics of the Sample

Characteristics	Intervention	Control
Carbohydrate Intake Before Intervention		
More (>290.7 g)	7 (35.0 %)	6 (30.0 %)
Enough (≤290.7 g)	13 (65.0 %)	14 (70.0 %)
Fiber Intake Before Intervention		
Enough (≥30.0 g)	2 (10.0 %)	2 (10.0 %)
Not enough (<30.0 g)	18 (90.0 %)	18 (90.0 %)
Carbohydrate Intake After Intervention		
More (>290.7 g)	6 (30.0 %)	8 (40.0 %)
Enough (≤290.7 g)	14 (70.0 %)	12 (60.0 %)
Fiber Intake After Intervention		
Enough (≥30.0 g)	5 (25.0 %)	3 (15.0 %)
Not enough (<30.0 g)	15 (75.0 %)	17 (85.0 %)
Total	20 (100.0 %)	20 (100.0 %)

Blood sugar levels in the intervention and control groups

Table 6 shows that the mean value of blood sugar levels in the intervention group significantly decreased after consuming banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits together with the antidiabetic drug metformin, with a reduction of 18.9 mg/dL (-10.4 %) with a p-value of 0.002 < α 0.05. The mean value of blood sugar levels in the control group also decreased by 3.6 mg/dL (-1.8 %), with a p-value of 0.466 > α 0.05, which means there is no significant difference in blood sugar levels before and after taking only antidiabetic drugs such as metformin.

Table 6. Comparison of Blood Sugar Levels in Intervention and Control Groups both receiving metformin

Group	Variable	Mean (mg/dL)	SD	ΔMean (mg/dL)	Reduction (%)	p-value
Intervention (n=20)	Before	181.8	55.8	18.9	10.4	0.002
	After	162.9	43.6			
Control (n=20)	Before	198.4	58.9	3.6	1.8	0.466
	After	194.8	55.2			

Source: Wilcoxon test

DISCUSSION

Medicinal plants are frequently used in traditional medicine to treat different diseases in different areas of the world. Banana is an important sub-tropical fruit in international trade. It undergoes significant textural and color transformations during the ripening process, which in turn influences the eating quality of the fruit. In the present study, we assessed the organoleptic characteristics of banana peels used as a hypoglycemic adjuvant in diabetic mellitus patients consuming metformin as an antidiabetic treatment.

Color in food greatly affects the attractiveness and taste of food. Based on this study, when viewed from the criteria for like based on the percentage of color criteria, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has like criteria with a score of 71 (94.67 %). The color of *Musa sapientum L.* peel biscuits is influenced by the brownish banana (*Musa sapientum L.*) peel flour. Color plays a critical role in food acceptability testing, as color can affect consumer acceptance of the food product. In addition, color can also indicate the quality of food made, and the assessment of color can also affect the taste of food (19).

The smell of food is caused by the ingredients used in making biscuits. Based on this study, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has like criteria with a score of 70 (93 %). This is because the smell is quite difficult to measure, so it usually causes different assessments or opinions in achieving the quality of the scent. This difference in opinion can be caused by each person who has a difference in smell; although

everyone can distinguish the smell, everyone also has different preferences (20).

Generally, in food assessment, the flavor of biscuits is usually the most important factor. Based on this study, the banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuit sample has like criteria with a score of 59 (78,67 %). Banana (*Musa sapientum L.*) peel flour and wheat flour give the biscuits a more dominant flavor of banana peel (*Musa sapientum L.*) peel. The more banana (*Musa sapientum L.*) peel flour is used, the more distinctive the biscuit's taste will be. According to panelists, using quite a lot of banana (*Musa sapientum L.*) peel flour in the biscuits can cause a slightly bitter taste. Therefore, adding skim milk neutralized the bitter taste of the biscuits.

Food texture is defined as food properties sensed by touch in the mouth and with the hands. We use many words to describe food texture—foods can be soft or hard, mushy or crunchy, or smooth or lumpy. Texture is important to the enjoyment and acceptability of foods. Texture in food can be felt when bitten, chewed, swallowed, or held. It can also be seen from the shape of the biscuit. Based on this study, the *Musa sapientum L.* peel biscuit sample has 71 (81.3 %) similar criteria. The texture of the biscuits was influenced by the concentration of banana (*Musa sapientum L.*) peel flour.

Phytochemical Analysis

Banana peels (*Musa sapientum*) genus *Musa* are grown worldwide and have medicinal applications. The present study detected phytochemical characteristics of banana peels, showing that banana (*Musa sapientum L.*)

peel biscuits contain flavonoids, alkaloids, and tannins, which are 10.9 mg, 9.3 mg, and 14.8 mg per one piece of banana peel biscuits, or 20 grams of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits. This is in line with Hikal et al., who demonstrated that banana (*Musa sapientum L.*) peel contains flavonoids of 19.6 grams and tannins of 5.8 grams per 100 grams of banana peel (21). Romelle et al. found that banana (*Musa sapientum L.*) peel contains 6.9 grams of alkaloids per 100 grams of banana peel. Our data concluded that the alkaloid content contained in banana (*Musa sapientum L.*) peel is within the safe threshold value so that banana peel can be used as an ingredient in the formulation of food products that are beneficial to health because the benefits of these compounds have been proven for health (22).

Intervention

Banana peel is a rich source of many bioactive compounds like carotenoids, biogenic amines, polyphenols, phytosterols, and antioxidants. It also contains minerals like iron, calcium, sodium, phosphorus, magnesium, and good levels of dietary fiber. The use of antioxidants present in banana peels can help reduce the risk of diseases like cancer. Banana peel carries anti-inflammatory properties that can be used daily as a first-aid at home to control, reduce, and cure inflammation and infections. Evidence shows banana peels may lower blood sugar levels in diabetic experimental models (6). The present study showed a significant reduction in blood sugar levels in the intervention group after giving banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits and taking antidiabetic drugs such as metformin (18.9 mg/dL; -10.4%), with no significant reduction of blood sugar levels of the control group receiving only antidiabetic drugs (3.6 mg/dL; -1.8%). This is in agreement with the results reported in diabetic mice given banana (*Musa sapientum L.*) peel extract, where it was demonstrated that 500 mg/kg banana peel extract can reduce glucose levels in the body by 25.5% (6). This can occur because banana (*Musa sapientum L.*) peel contains alkaloids and flavonoids that can be antihyperglycemic and flavonoids and tannins that can be antioxidants (9).

Previous studies highlighted that among the various banana types, banana (*Musa sapientum L.*) peel stood out with a calculated antioxidant activity value of 97.8%, placing it in the first place compared to the antioxidant activity of kepok banana peel, Uli banana peel, and horn banana. In addition, this study showed antioxidant activity tests on banana (*Musa sapientum L.*) peel using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) method, an approach for measuring antioxidant properties. The methanol extract test with maceration method had an IC₅₀ value of 46.8, so it was included in the category of very strong antioxidant activity, while in the antioxidant activity test on cavendish banana, the ethanol extract test of the peel with maceration method had an IC₅₀ value of 121.3 so that it was included in the category of moderate antioxidant activity (9). The antioxidant activity in banana peel is 94.2%, while in banana fruit is 70% (10).

The significant reduction in blood sugar levels due to the administration of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits is supported by the addition of stevia sweetener to replace cane sugar as a sweetener in banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits. The benefit of stevia leaf extract is its remarkable ability to reduce blood glucose levels, known by its hypoglycaemic effect (23).

Consumption of banana (*Musa sapientum L.*) peels coupled with antidiabetic drugs provides a better reduction in blood sugar levels than taking antidiabetic drugs alone. Banana (*Musa sapientum L.*) peel has a high fiber content that can suppress blood sugar levels. It is also rich in antioxidants. These properties make it very suitable for people with diabetes who have to monitor their fiber intake. This is in accordance with research, which states that high-fiber foods have low glycemic index levels, whereas foods with a low glycemic index, if consumed in the long term, can improve blood sugar control (24).

Another study conducted using kepok banana peel extract found that before being given kepok banana peel extract, the difference in mice's blood sugar levels before and after being given metformin 10 mg/kg was 92.1. In contrast, the difference in blood sugar levels of mice before and after being given kepok banana peel extract at doses of 400, 200 and 100 mg/kg was 134.7, 101.5, and 104.2 mg/dL. This shows that the effect of

kepok banana peel extract is stronger in reducing blood sugar levels compared to metformin (25). It can be concluded that the blood sugar levels in the intervention group receiving banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits were lower compared with the control group, suggesting that in addition to metformin therapy, adding banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits helps to reduce sugar blood levels in patients with diabetes mellitus. In this respect, Marella (2017) suggests that the flavonoid content in banana (*Musa sapientum L.*) peel can help increase insulin secretion through pancreatic beta-cell regeneration, increasing insulin sensitivity to glucose (26). In addition to flavonoid content, the presence of alkaloids and tannins in banana peel can also reduce blood sugar levels because it can inhibit glucose absorption and spur glucose metabolism (27,28). In addition, Inayati et al. (2020) determined the effect of hydroethanolic extract from Ambon banana peel (*Musa paradisiaca L.*) on the reduction of blood glucose levels in streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus rats, with negative control, positive control, hydroethanol extract of Ambon banana peel dose 400 mg / KgBB, hydroethanol extract of Ambon banana peel dose 800 mg / KgBB treatment for 21 days (po). They showed that the average value of the difference in blood sugar levels after administering 400 and 800 mg/kg of Ambon banana peel extract was 131 and 129.6 mg/dL, the positive control group by administering 500 mg/kg of metformin was 108.5 and the negative control group that received standard feed and drinks experienced an increase in blood sugar levels of 68.6 mg/dL (p-value of 0.032), meaning the hydroethanolic extract of Ambon banana peel (*Musa paradisiaca L.*) can significantly reduce blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus rats induced by streptozotocin, and that hydroethanolic extract of Ambon banana peel (*Musa paradisiaca L.*) at a dose of 400 mg/kg BW is the optimal dose to reduce blood glucose levels in hyperglycemic rats (29). Furthermore, *Musa sapientum* showed an antihyperglycemic effect in hyperglycemic rabbits (30). The chloroform extract of flowers of *M. sapientum* showed blood glucose and glycosylated hemoglobin reduction and total hemoglobin increase after oral administration in rats (31). It also controls lipid peroxidation in diabetes (32).

CONCLUSIONS

This study shows a significant reduction in blood sugar levels in patients with diabetes mellitus after receiving banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits and metformin antidiabetic drugs (p=0.002). At the same time, there was no difference in blood sugar levels in patients with diabetes mellitus taking only metformin as an antidiabetic drug (p=0.466). The use of banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits as a complementary therapy twice a day can effectively manage and reduce blood sugar levels in patients with diabetes mellitus accompanied by lifestyle and diet modifications and compliance with taking medication. This study concluded that banana (*Musa sapientum L.*) peel biscuits affect blood sugar levels in patients with diabetes mellitus in the Marusu and Mandai Health Centers Working Areas of Maros Regency.

REFERENCES

1. World Health Organization. Diabetes. 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Ninth Edition. 2020.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2018. 2019.
4. Syahrir SS. Effect of Combination of Secang Wood Extract (*Caesalpia sappan L.*) and Bay Leaf Extract (*Syzygium Polyanthum*) on Blood Sugar Levels of Rats (*Rattus norvegicus*) with Diabetes Mellitus. Hasanuddin University. Hasanuddin University; 2021.
5. Marwati M, Amidi A. The Influence of Culture, Perception and Belief on Herbal Medicine Purchasing Decisions. *J Science Management*. 2018;7(2):168.
6. Lakshmi V, Agarwal SK, Ansari JA, Mahdi AA, Srivastava AK. Antidiabetic Potential of *Musa paradisiaca* in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Phytopharm*. 2014;3(2):77-81.
7. Supriyanti FMT, Suanda H, Rosdiana R. Utilization of Kepok Banana Peel Extract (*Musa bluggoe*) as a Source of Antioxidants in Tofu Production. *Semin Nas Kim and Educator Kim VII*. 2015;393-400.
8. Hasanah N. Antioxidant Activity of Ethanol Extract of Bay Leaves. *J Pena Med*. 2015;5(1):55-59.
9. Safari MF, Patricia VM. Literature Search for Compound Content of Raja Banana Peel Extract

- (*Musa paradisiaca var raja*) and Cavendish Banana Peel (*Musa cavendishii*) in Several Pharmacological Activities. Bandung Conf Ser Pharm. 2022;2(2):1-9.
10. Sustainable AI. The Effect of Giving Plantain Peel Flour Biscuits on Malnutrition Status of School Children at SD Inpres Shipyard Makassar City. 2021.
 11. Rohmah AN. Effect of Yellow Kepok Banana Peel Flakes (*Musa Balbisiana Colla*) on Blood Glucose in Diabetic Rats. Jakiyah J General Science and Health Aisyiyah. 2021;6(2):57-66.
 12. Nofianti T. Potential of Klutuk Banana Peel Ethanol Extract Capsules as Antidiabetic. J Farm Udayana. 2020;187-194.
 13. Mukhlisah, Wibowo P, Adellia E. Innovation in Using Musa Acuminata Skin Waste to Make Cokupi (Banana Peel Cookies) as Health Promotion in Preventing Diabetes Mellitus. J Religious Training. 2020;14(3):187-200.
 14. Riani, Syafriani, Afiah. The Effect of Consuming Jicama Biscuits on the Glycemic Index in Diabetes Mellitus Sufferers. Nurse. 2020;4(2):139-142.
 15. Raini M, Isnawati A. Study: Efficacy and Safety of Stevia as a Sugar Substitute Sweetener. Media Heal Res Dev. 2011;21(4 Dec):145-156.
 16. Masturoh I, Anggita T N. Health Research Methodology. Jakarta: Health Human Resources Education Center; 2018.
 17. Fauziyah N. Sampling and Sample Size in the Public and Clinical Health Sector. Mulyo GPE, editor. Bandung: Ministry of Health Bandung Health Polytechnic; 2019.
 18. Hernawati, Kartini TA, Priyandoko D. Blood Sugar Conditions in Hyperglycemic Mice After Given The Biscuit from Banana Skin Type Kepok. J Phys Conf Ser. 2019;1280(2):8-13.
 19. Fitri N. Test of Acceptability and Nutritional Content Value of Biscuits from Modified Sorghum Flour of Purple Sweet Potato Flour. 2020. Available from: <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
 20. Gaol SML. Organoleptic Test of Nutritional Modification of Mung Bean Flour Biscuits and Bangun Bangun Leaves as Additional Food for Breastfeeding Mothers. 2019. Available from: <https://www.infodesign.org.br/infodesign/article/view/3550Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/7310Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/2690Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/106%0A>
 21. Hikal WM, Kačániová M, Said- HAH, Ahl A. Banana Peels as Possible Antioxidant and Antimicrobial Agents. Asian J Res Rev Agric. 2021;3(1):137-47.
 22. Romelle FD, Ashwini RP, Manohar RS. Chemical Composition of Some Selected Fruit Peels. Eur J Food Sci Technol. 2016;4(4):12-21.
 23. Dewi LPOS, Yustiantara PS. Potensi Stevia (*Stevia rebaudiana*) sebagai Suplemen Nondiabetik Penunjang Terapi bagi Penderita Diabetes Mellitus Tipe II. Work dan Semin Nas Farm. 2023;2(Dm):88-99.
 24. Susilowati A, Rachmat B, Larasati RA. Relationship between fiber consumption patterns and glycemic control in type 2 diabetes (T2D) in Central Bogor District. Nutrition and Food Researcher. 2020;43(1):41-50.
 25. Setyawati YD, Indriawati R. Utilization of Kepok Banana Peel Waste (*Musa paradisiaca*) to Reduce Blood Sugar Levels in Rattus Norvegicus Induced by Streptozotocin. Yogyakarta Muhammadiyah University. 2015.
 26. Marella S. Flavonoids-The Most Potent Polyphenols as Antidiabetic Agents: An Overview. Mod Approaches Drug Des. 2017;1(3):2-6.
 27. Ariani KJ, Linawati Y. Effect of Giving Ambon Banana (*Musa paradisiaca var. sapientum L. Kunt.*) Juice on Blood Glucose Levels of Male Wistar Rats Burdened with Glucose. J Pharm Sci Community. 2016;13(1):1-6.
 28. Utami RN. Test of the Effectiveness of Raja Banana (*Musa paradisiaca var. Raja*) Peel Extract on Reducing Blood Sugar Levels of Male Mice (*Mus musculus*). UIN Alauddin Makassar; 2016.
 29. Inayati NC, Chasanah SN, Inayati D, Limijadi EKS. The effect of hydroethanolic extract of ambon banana peel (*Musa paradisiaca L.*) on reduction blood glucose levels in type 2 diabetes mellitus rats. Pakistan J Med Heal Sci. 2020;14(3):1278-1282.
 30. Alarcon-Aguilara FJ, Roman-Ramos R, Perez-Gutierrez S, Aguilar-Contreras A, Contreras-Weber CC, Flores-Saenz JL. Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used as antidiabetics. J Ethnopharmacol. 1998;61:101-110.
 31. Pari L, Maheshwari UJ. Hypoglycemic effect of *Musa sapientum L.* in alloxan-induced diabetic rats. J Ethnopharmacol. 1999;68:321-235.
 32. Pari L, Maheshwari UJ. Antihyperglycemic activity of *Musa sapientum* flowers: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. Phytother Res. 2000;14:136-138.

Clinical characteristics of exotic fruit anaphylaxis and the causative allergens

Características clínicas de la anafilaxia de frutas exóticas y los alérgenos causantes

Maria Zofia Lisiecka

SUMMARY

*Food allergies affect all ages and cause various clinical symptoms like hives, edema, respiratory distress, gastrointestinal problems, and anaphylaxis. Diagnosis is challenging due to self-reported allergies overstating prevalence and objective testing like skin prick tests and oral food challenges. Plant allergens are widespread factors in food allergy, and accurate identification of the provoking product is necessary for targeted treatment. Clinical allergy to exotic fruits, manifested by an allergic syndrome, is quite common. Due to the wide distribution of the problem, this work is devoted to an empirical study of the prevalence of food allergy to exotic fruits, as well as an analysis of their combinations and characteristic clinical manifestations. **Objective:** The research aimed to empirically analyze whether patients had a predisposition in the past to acquire a food allergy after consuming exotic fruits. **Method:** An analysis of clinical cases of patients with impaired immunological status (211 patients) and a pre-test for the most common*

*allergens of exotic fruits were carried out. **Results:** In the studied sample of patients, 43 % had episodes of transferred food allergy to fruits in the anamnesis, which in most cases were manifested by oral allergic syndrome, dermatitis, and itching. The skin prick test results showed that the fruits of cherimoya and lychee showed the most significant number of positive and highly positive samples of various degrees of severity. The fewest positive samples were found on avocado, pineapple, and jackfruit. Sensitization to fruit allergens was found in most patients with allergic multimorbidity and bronchial asthma.*

Keywords: Cross-immunological reactions, food allergy, lychee, jackfruit, cherimoya.

RESUMEN

*Las alergias alimentarias afectan a todas las edades y provocan diversos síntomas clínicos como urticaria, edema, dificultad respiratoria, problemas gastrointestinales y anafilaxia. El diagnóstico es difícil debido a que las alergias autodeclaradas exageran la prevalencia y a las pruebas objetivas, como las pruebas de punción cutánea y las pruebas orales con alimentos. Los alérgenos vegetales son factores muy extendidos en la alergia alimentaria, y la identificación precisa del producto provocador es necesaria para un tratamiento específico. La alergia clínica a frutas exóticas, manifestada por un síndrome alérgico, es bastante común. Debido a la amplia distribución del problema, este trabajo está dedicado a un estudio empírico de la prevalencia de la alergia alimentaria a frutas exóticas, así como a un análisis de sus combinaciones y manifestaciones clínicas características. **Objetivo:** El objetivo de*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.12>

ORCID: 0009-0003-9543-509X

Department of Allergology
National Medical Institute of the Ministry of the Interior and
Administration
02-507, 137 Woloska Str., Warsaw, Poland
E-mail: mariazofialisiecka@gmail.com

Recibido: 21 de junio 2024

Aceptado: 25 de julio 2024

la investigación fue analizar empíricamente si los pacientes tenían predisposición en el pasado a adquirir alergia alimentaria tras consumir frutas exóticas.

Método: *Se realizó un análisis de casos clínicos de pacientes con estado inmunológico alterado (211 pacientes) y una prueba previa para los alérgenos más comunes de frutas exóticas. Resultados:* *En la muestra de pacientes estudiada, el 43 % de los individuos presentaron en la anamnesis episodios de alergia alimentaria transferida a frutas, que en la mayoría de los casos se manifestaron por síndrome alérgico oral, dermatitis y picazón. Los resultados de la prueba cutánea realizada mostraron que el mayor número de muestras positivas y altamente positivas de diversos grados de gravedad se presentaron en los frutos de chirimoya y lichi. La menor cantidad de muestras positivas se encontraron en aguacate, piña y yaca. Se encontró sensibilización a los alérgenos de las frutas en la gran mayoría de los pacientes con multimorbilidad alérgica y asma bronquial.*

Palabras clave: *Reacciones inmunológicas cruzadas, alergia alimentaria, lichi, yaca, chirimoya.*

INTRODUCTION

During the past years, there has been a global outbreak of allergic diseases, presenting a considerable medical and socioeconomic burden, acquiring the scale of a global medical and social problem (1,2). Food allergy (FA) is defined as an immune reaction to proteins in the food and can be immunoglobulin (Ig)E-mediated or non-IgE-mediated. IgE-mediated food allergy is a worldwide health problem that affects millions of persons and numerous aspects of a person's life. Allergic reactions secondary to food ingestion are responsible for various symptoms involving the skin, gastrointestinal tract, and respiratory tract (1,2). Jensen-Jarolim et al. (3) food allergy described as a side effect of food components, which is characterized by a comprehensive polymorphism of clinical manifestations on the part of different organ systems and is found in almost 20 % of patients in European countries. In Poland, a study conducted by Wawrzeńczyk et al. (4) involving 120 adult patients with pollen allergies found that 58.3 % were sensitized to the lipid transfer proteins (LTPs), which are a large protein family found in multiple plants (representing a pan allergen) with an important role in the plant's defense against stressors. They

are described as one of the most prevalent and cross-reactive allergen families in the general population. LTPs are small proteins of 6 to 9 kilodaltons resistant to heat and digestion and are distributed among the plant kingdom and in different plant organs ranging from pollen to fruits. Thus, they can initiate allergic reactions with very different outcomes, such as asthma and food allergy. LTPs are present in fruits, vegetables, nuts, seeds, legumes, cereals, and various pollens. Fruits like peaches, apples, and nuts were the most commonly reported by Wawrzeńczyk et al. (4), as they contain high levels of LTPs. Eiwegger et al. (5) stated that a third of the world's population has suffered or is being treated for allergic pathologies. According to the organization's forecasts, allergic pathologies tend to lead to the structure of general morbidity in connection with the expansion of the spectrum of allergens. The body's cells receive the heaviest antigenic load from daily food products, which are not always from local food industries and act as aggressive allergens. Recent extensive surveys of American and Canadian adults and children provide considerable insight into allergy prevalence for the major allergens. These data indicate that there is a significant variation in prevalence among eight allergens that are thought to account for 90 % of food allergy reactions, with FA being one of the most common primary causes of allergic diseases of both acute and chronic types. The eight major food allergens are milk, eggs, fish, crustacean shellfish, tree nuts, peanuts, wheat, and soybeans, commonly called the "Big 8." (6). The increase in cases of food allergy diagnosis and its pathophysiological influence on the formation of immunological sensitization to other groups of antigens emphasizes the need for scientific research on the clinical manifestations of various types of food anaphylactic reactions (4,7,8).

Allergists are increasingly registering allergic reactions to exotic fruits, which are becoming increasingly common in the diets of consumers of all ages, and growing numbers of patients report symptoms of hypersensitivity after ingestion of exotic fruits (9). Among the clinical responses, a wide range of manifestations is distinguished, from moderate dermatological symptoms to extensive anaphylactic reactions (10,11). The variety of clinical manifestations of allergic reactions after eating exotic fruits and the presence

of combined and cross forms of anaphylaxis create certain difficulties in diagnosing FA and the main provoking allergen. The evidence indicates that the most prone group of patients to develop FA to exotic fruits are people with already existing allergic pathologies and cross-anaphylactic conditions (12). Ignoring this problem by patients is relevant from the point of view of the marketing presentation of tropical fruits as “superfoods,” products that significantly improve well-being and contain high nutritional value (13). Following the social trend, patients with a history of atopic and sensitization syndromes often do not consult their family doctor about the advisability of introducing exotic fruits into their daily diet. As a result, such a group of patients may develop cross-allergic reactions, the differential diagnosis and treatment of which is often complicated by detecting an allergen from a wide range of possible ones. Therefore, understanding allergens in the form of exotic and tropical fruits is a relevant issue in allergology and the general practice of family doctors and therapists.

Studies of the last decade in the field of evidence-based allergology have demonstrated that more than 200 foods have been shown to be allergenic, and ten regulatory agencies have recognized the need to focus allergen labeling regulations on a limited set of priority allergens. In 2004, the US Congress passed the Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act (FALCPA), which mandates that the label of a food that contains an ingredient that is or is derived protein from a “major food allergen” must declare the presence of the allergen in the manner described by the law (6). However, the emergence of new exotic fruits that often do not have special warning labels, despite their potential sensitizing properties, underscores the need for improved allergen labeling regulations. Therefore, studying their connection with the possible development of FA is an urgent problem for both the medical, industrial, and marketing spheres.

The research aimed to analyze current scientific data on the diagnosis and prevalence of FA to exotic fruits, understand the clinical picture and variations of anaphylactic reactions associated with these allergies and assess the predisposition to FA in patients with pre-existing allergic conditions. Based on the data

obtained, an empirical study was conducted on the presence of a background predisposition to the development of FA to exotic fruits in patients with background allergic diseases to assess the likelihood of developing an allergic reaction. Jackfruit (*Artocarpus integrifolia*), mango (*Mangifera indica*), cherimoya (*Annona cherimola*), lychee (*Litchi sinensis*), annatto (*Bixa orellana*), avocado (*Persea americana*), and pineapple (*Ananas comosus*) were among the particular exotic fruits that were tested. By achieving these objectives, the study sought to provide insights that could enhance diagnostic accuracy, inform clinical practice, and guide patient management regarding allergies to exotic fruits.

The prevalence of immunological reactions to allergens of plant origin depends on the patient’s age and geographical location, which determines the limitation of his sustainable standard diet (15). Proteins of plant origin are heterogeneous in concentration in different parts of exotic fruit, so the amount of allergen that enters the body with food also depends on the maturity of the fruit, the volume used, the country of origin, and external factors during its cultivation and transportation to the place of commercial sale (16). However, during the development of allergic manifestations to exotic products of plant origin, they are united by common clinical manifestations in the form of skin, gastrointestinal, and general inflammatory symptoms, as shown by a review of literary sources (17). Among the skin manifestations of FA on exotic fruits, urticaria, itching, edema of the mucous membranes, and Quincke’s edema of varying degrees of severity are distinguished (18). Hours after the initial response, a late-phase reaction can occur. This involves recruiting and activating other inflammatory cells like eosinophils, neutrophils, and T lymphocytes. According to the analyzed data, anaphylactic reactions with asphyxia and neurological changes are infrequent (7). Differential diagnosis of FA on exotic fruits is also aimed at identifying groups of patients with cross-immunological reactions (CIR). IgE-associated CIR in certain types of pollen in the patient, such as plants or products common in his region, increases the likelihood of developing an allergy to exotic fruits (19). IgE enhances antigen presentation to T cells, promoting further TH2

responses and increased IgE production, creating a positive feedback loop. Activated mast cells and basophils undergo degranulation, releasing preformed inflammatory mediators such as histamine, tryptase, and various cytokines. This causes immediate allergic symptoms. Activation also induces the synthesis of lipid mediators like prostaglandins and leukotrienes, which contribute to inflammation and smooth muscle contraction.

IgE antibodies bind to high-affinity Fc epsilon receptors (FcεRI) on the surface of mast cells and basophils. IgE can be produced locally in inflamed tissues, not just lymphoid organs, contributing to persistent inflammation. Long-lived memory B cells specific for allergens can rapidly produce IgE upon re-exposure, contributing to the chronicity of allergic conditions. A common allergen among exotic products is lychee fruit (*Litchi sinensis*), which belongs to the *Sapindaceae* family. The seeds contain a high amount of profilin, the oral intake of which can cause the development of extensive anaphylactic reactions in patients, especially in those with a history of sensitizing to the plant pan-allergen profilin or latex (13).

Allergic reaction to oral consumption of jackfruit (*Artocarpus integrifolia*) is usually accompanied by a typical specific IgE response of the immediate type in patients of adult and pediatric profiles (20). The cases of FA to jackfruit fruits described in the literature developed against the background of existing multiple sensitizations, which were confirmed by prick tests (19). Jackfruit, a popular tropical fruit, has been linked to allergic reactions in sensitive individuals, causing mild to severe symptoms, highlighting its potential as a food allergen. Oral Allergy Syndrome (OAS) is a mild allergic reaction to jackfruit characterized by itching or tingling sensations. Severe reactions include urticaria and angioedema. Gastrointestinal symptoms, such as nausea, vomiting, and diarrhea, indicate a systemic allergic response. Respiratory symptoms include wheezing, shortness of breath, and, in extreme cases, anaphylaxis (21,22). Jackfruit allergic reactions are primarily mediated by IgE antibodies, which bind to jackfruit proteins and interact with FcεRI receptors. This triggers inflammatory mediators, including histamine, which causes acute symptoms and prolongs the response. Plant defense proteins can cross-react with other allergens.

Mango fruits are grown in tropical and subtropical climate regions, some countries in Europe and South America (23). The mango fruit is available throughout the year in fresh or processed form and is quite common in the market. Clinical manifestations of sensitization to mango fruits are determined by type I hypersensitivity reactions with the development of erythematous skin lesions, urticaria, angioedema, and Oral Allergy Syndrome (OAS). Erythematous lesions are red, itchy, and warm, while urticaria is raised, itchy welts. Angioedema is swelling in the skin and mucous membranes, often affecting the face, tongue, and throat. OAS is a mild food allergy causing immediate symptoms in the mouth and throat. Treatment for these skin disorders involves a combination of topical and systemic medications. While systemic corticosteroids are indicated for severe instances, topical corticosteroids are used to relieve inflammation and irritation. Moisturizers and emollients are also advised. Antihistamines are used to reduce pain and itching (24). Epinephrine is used to treat angioedema to lessen swelling and stop it from getting worse. Treating oral allergy syndrome involves keeping an epinephrine auto-injector on hand, avoiding foods that provoke symptoms, and using antihistamines for moderate cases. It is essential to educate people about recognizing and preventing cross-reactive foods.

Severe allergic manifestations can manifest in the form of widespread anaphylactic responses of the type of hypersensitivity reactions of type IV, including variants of contact dermatitis, which is the most common variant (25). IgE-mediated reactions can have different effects depending on the tissue involved. For example, it can lead to bronchial hyperresponsiveness and airway remodeling in the lungs. IgE-mediated mast cell activation can stimulate nearby nerve endings, leading to the release of neuropeptides that further contribute to inflammation.

Cherimoya fruits (*Annona cherimola*) contain a large amount of carbohydrates but few acids. They are saturated with lutein, vitamins C and B6, riboflavin, and folate. They have become popular among consumers due to their antioxidant and antihyperlipidemic effects. In contrast to the health benefits, cases of allergic symptoms to the IgE-binding proteins of cherimoya have been described, including OAS and CIR “latex-fruit

syndrome,” i.e., immediate-type sensitization reactions in response to the consumption of the fruit (5).

MATERIALS AND METHODS

A literature analysis and a systematic review of publications on diagnosed and verified data of FA on exotic fruits (avocado, pineapple, lychee, jackfruit, cherimoya, and others) in patients of different age categories and ethnicities were carried out. For data selection, the Latin names of exotic fruits were used, which appeared in statistical conclusions and reports on FA or anaphylactic reactions, published in peer-reviewed and verified scientific medical publications no later than 2019. Open databases from Scopus and Web platforms were used to search Science and PubMed, identify the search author, and use appropriate search filters. Duplicate works of the same group of scientists were not included in the analysis; clinical cases of FA on common fruits (banana, orange, various types of berries, kiwi); clinical cases in which the diagnosis was not confirmed by clinical analyses or samples but was based solely on the patient’s subjective symptoms and clinical examination. The study includes information on isolated allergic reactions to exotic fruits, cross-allergic reactions, and multimorbid conditions.

Two hundred eleven patients who were under dispensary observation in a polyclinic for allergic syndromes were selected for conducting an empirical study. The criteria for inclusion in the empirical study were age from 18 to 60 years, voluntary consent to participate, absence of exacerbations of other background diseases, and absence of acute inflammatory skin diseases for skin tests. Exclusion criteria from the study were the presence of symptoms of exacerbation of allergic diseases and diabetes. All patients gave informed consent to use their medical data. To analyze the clinical status of the selected cohort of patients, their outpatient records (previous history, clinical examinations, and anaphylaxis episodes) were analyzed.

To identify the tendency to develop immediate-type allergic Immunoglobulin E-associated (IgE-

associated) reactions to exotic fruits, all patients underwent an allergic skin test in the form of a prick test. Skin tests are sensitive and specific, detecting sensitizations that blood tests cannot. In cases where test extracts were unavailable, the prick-to-prick method was used (14). Accurate fruit allergy diagnosis requires a comprehensive medical history assessment and objective confirmation of sensitization through skin tests or *in vitro* tests. Skin tests are simple, safe, and reliable, especially for IgE-mediated allergies to exotic fruits. Patients were previously informed about the degree of invasiveness of the test, its adverse reactions, the spectrum of skin changes at the test site, and the duration of symptoms.

The test procedure included treatment of the skin of the forearm with ethanol, application of a control sample with histamine (positive sample), and physiological solution (control negative sample). The allergen concentration utilized in the skin prick testing was precisely calibrated. For every exotic fruit, standardized allergen extracts were made to guarantee that the solutions included consistent and clinically meaningful amounts of the allergenic proteins. Jackfruit (*Artocarpus integrifolia*), mango (*Mangifera indica*), cherimoya (*Annona cherimola*), lychee (*Litchi sinensis*), annatto (*Bixa orellana*), avocado (*Persea americana*), and pineapple (*Ananas comosus*) were among the exotic fruits that were tested. On the designated forearm regions, a little drop of each allergen extract was placed, making sure the spots were far enough apart to avoid cross-contamination. In the center of each drop, marked and located at a sufficient distance from each other, a superficial skin puncture was performed with a disposable sterile needle lancet. The assessment of the pre-test result was carried out for 15 minutes at maximum. To evaluate the reaction to the prick test (allergy skin test), the standard classification of dermatological reaction was used: the absence of changes on the skin was considered an adverse reaction, a hyperemia area of 1 to 2 mm was considered doubtful, 3 to 7 as positive, 8 to 12 as high positive, and 13 mm or more as hyperallergic. The obtained data were processed in the Statistica (version 10.0) and Microsoft Excel programs. The participants were informed about anonymous and voluntary participation and provided their consent.

RESULTS

A literature analysis of scientific publications was conducted to select allergens to detect susceptibility to the development of allergic symptoms of FA due to exposure to exotic fruits. These publications testified in favor of evidence on the development of FA due to consumption or contact with tropical fruits. In this way, several publications were analyzed, which were exclusively related to fruits and their primary influence on the development of allergic manifestations of any degree of severity (26).

Patients under observation for allergic diseases at the time of the study had no symptoms or episodes of exacerbation of the underlying disease. The total number of examined patients

during the established observation and data collection period was 211 adults. Patients aged 26 to 40 years who dominated the selected cohort were mainly female. 41.7 % of patients were younger (18 to 25 years), while only 10 % were older (42 to 60 years). Almost all patients had a history of atopic dermatitis (89 %) or allergic rhinitis (74 %). A third of patients suffered from bronchial asthma (33 %). An important factor for the experiment was the presence of laboratory-confirmed allergic multimorbidity in most subjects (90 %). Almost half of the patients (43 %) had a history of FA episodes, confirmed at the time of application by appropriate allergy, antibody, and skin tests. Considering the purpose of the study, only provoking anamnestic allergens from the class of fruits previously detected in patients were selected (Table 1).

Table 1. Protein allergens in fruits that caused previously diagnosed episodes of food allergy in the examined cohort of patients

Sequence number	The name of the food product	Type of identified allergen
1	Apricot	Pru ar-3
2	Peach	Pru p-3
3	Kiwi	Act d-10
4	Banana	Mus a-3
5	Lemon	Cit l-3
6	Tangerine	Cit r-3

Source: compiled by the author based on the data of outpatient charts of patients.

The allergens in apricot and peach stone fruits are Pru p-3 and Pru ar-3. These are members of the lipid transfer protein (LTP) family, recognized for being a powerful allergen that can react severely in those sensitive to it. Additionally, Citrus l-3 and Citrus r-3, the two citrus fruits listed, are linked to comparable allergies. This implies that those allergic to these particular proteins may be cross-reactively sensitive to diverse citrus fruits. It is important to identify these specific allergies for a number of reasons. It makes it possible to diagnose food allergies more accurately, create immunotherapies or targeted treatments, and provide patients with detailed instructions on which foods to avoid. Furthermore, knowing these allergies might help

anticipate cross-reactivities across other fruits with comparable protein structures.

The clinical picture of FA episodes, according to the objective data of the medical examination and clinical tests, included common symptoms in most diagnosed cases and included OAS in 86 % of patients, skin manifestations in the form of atopic dermatitis (71 %), allergic rhinitis (32 %), gastrointestinal disorders (90 %) and hyperthermia (42 %) (Figure 1). The FA episodes in the examined patients lasted no more than 7-9 days and were treated according to the protocol. Anaphylactic reactions (anaphylactic shock, severe Quincke's edema) were not detected during FA.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF EXOTIC FRUIT ANAPHYLAXIS

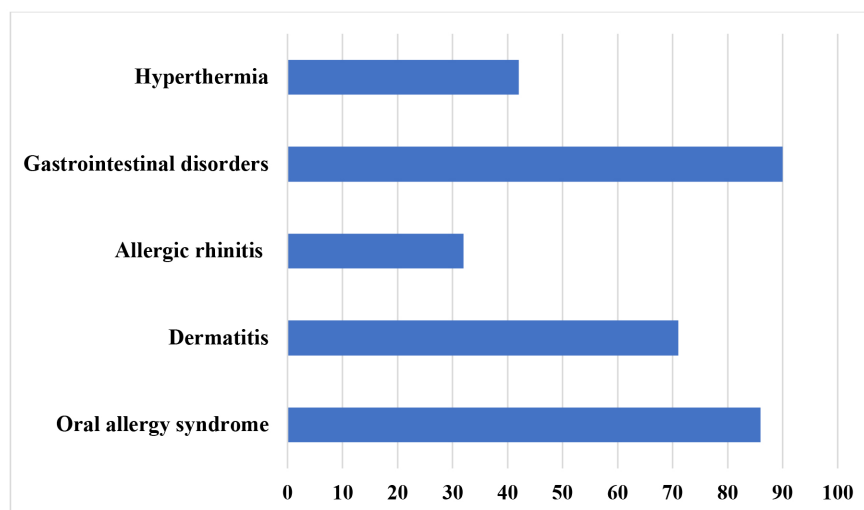


Figure 1. Clinical characteristics of past episodes of food allergy in the examined patients

Source: compiled by the author based on the data of outpatient charts of patients.

The high prevalence of gastrointestinal disorders in Figure 1 underscores the significant impact food allergies can have on the digestive system, potentially causing issues such as nausea, vomiting, diarrhea, or abdominal pain. Oral allergy syndrome is the second most prevalent characteristic, observed in about 86 % of the patients. This condition typically involves itching or swelling of the mouth, lips, and throat and is often associated with cross-reactivity between pollen and certain foods. Dermatitis, or skin inflammation, is reported in around 71 % of the cases. This highlights the common cutaneous manifestations of food allergies, including hives, eczema, or general skin irritation. The lower percentage of allergic rhinitis suggests respiratory symptoms are less common than gastrointestinal or skin reactions in food allergy episodes. The prevalence of hyperthermia indicates that food allergies can affect the body's temperature regulation in a significant portion of patients.

It emphasizes the need for comprehensive evaluation and management of food allergy patients, as symptoms can manifest in various ways across different body systems. The high prevalence of gastrointestinal and oral symptoms particularly highlights the direct impact of food allergens on the digestive tract and oral mucosa.

Figure 2 shows the distribution of patients with episodes of FA (total number—91 patients out of

211 studied in the total cohort) on fruits depending on the main allergic diagnosis. According to the obtained data, FA mainly occurred in patients with allergic multimorbidity, which does not exclude the presence of cross-allergic reactions. In second place regarding the number of detected FAs are patients with bronchial asthma, followed by atopic dermatitis and atopic rhinitis.

To identify the tendency to develop an allergic syndrome to tropical fruits, the next step was to conduct skin prick tests with allergens for jackfruit, mango, cherimoya, lychee, annatto, avocado, and pineapple. The test complied with the research protocol requirements during the remission of the main allergic disease. The skin reaction was assessed according to the scale mentioned above under the conditions of control. The results of the skin prick test with allergens for exotic fruits are shown in Table 2.

According to the results of the spot test, the most significant number of positive samples was found for the cherimoya allergen 48 (22.7 % positive and 70 (33 %) highly positive skin samples). It is also an allergen that showed the smallest negative pre-tests and the most significant hyperergic reactions 12 (5.7 %). Cherimoya, a considerable allergen, is often associated with mild to severe systemic reactions in patients, indicating its importance, especially for those with pre-existing allergies, due to its

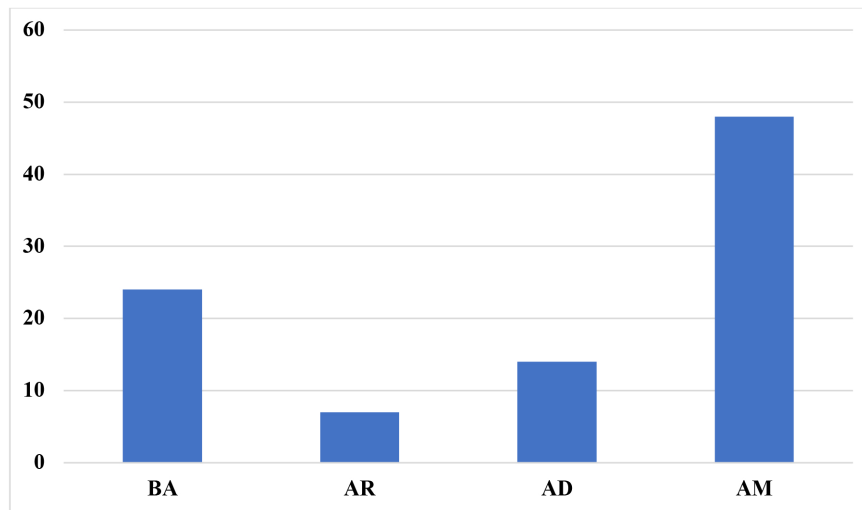


Figure 2. The distribution of patients with FA episodes on fruits depends on the primary allergic diagnosis. *BA* stands for bronchial asthma; *AR* stands for allergic rhinitis; *AD* stands for atopic dermatitis; and *AM* stands for allergic multimorbidity. The source was compiled by the author based on the data of patients' outpatient charts.

Table 2. Results of the skin prick test with allergens of exotic fruits in the examined patients

Sequence number	Allergen	Type of skin reaction according to the prick test				
		Negative	Questionable	Positive	Highly positive	Hyperergic
1	Jackfruit	112	43	33	18	5
2	Mango	92	18	56	43	2
3	Cherimoya	51	30	48	70	12
4	Lychee	70	27	65	43	5
5	Annato	98	4	54	54	1
6	Avocado	157	11	22	21	0
7	Pineapple	184	13	14	0	0

Source: compiled by the author.

high prevalence. Lychee fruit allergen was second in terms of the degree of detection of sensitization in the examined persons: a total of 65 positive samples (30.8 %) and 43 highly positive samples (20.4 %). The lowest number of positive and highly positive samples were found when testing with the pineapple allergen (14 positive samples). Lychee, like cherimoya, contains profilins and plant proteins that can cause IgE-mediated hypersensitivity reactions, indicating their potency in eliciting significant immune responses in sensitized individuals. Lychee allergy symptoms include oral allergy

syndrome, skin reactions, and gastrointestinal symptoms. Severe reactions can occur, requiring careful management and avoidance strategies for sensitive individuals. In comparison, the highest number of questionable samples was found with the jackfruit allergen (43 samples, 20 %). The mango allergy test revealed 92 adverse skin reactions (43 %), 56 positives, and 43 highly positive reactions (26 % and 20 %).

The most significant number of negative samples was detected during tests with jackfruit, pineapple, and avocado allergens: 112 (53 %), 184 (87 %), and 157 (74.4 %) negative samples,

respectively. Based on the data, each patient showed at least two positive tests for exotic fruit allergens (from positive to hyperergic).

DISCUSSION

The study found mild IgE-associated reactions were the most common, with oral allergy syndrome (OAS) being the most common. Other common reactions included skin manifestations like urticaria and mild eczema, which were resolved with standard antihistamine treatment. Moderate IgE-associated reactions were more frequent, with atopic dermatitis and angioedema being more extensive. Gastrointestinal symptoms were reported by 90 % of patients. Severe IgE-associated reactions, less frequent but posing significant clinical challenges, included anaphylactic reactions, hyperergic reactions, and hypersensitivity to fruit allergens like cherimoya and lychee. The frequency of these reactions varied among the different fruits tested, with cherimoya and lychee being the most common triggers for severe and hyperergic reactions. Fruits like pineapple and avocado elicited fewer severe reactions, highlighting the differential allergenic potential of various exotic fruits.

Food allergy prevalence varies by age, with infants and young children having a higher prevalence due to the immaturity in their immune and digestive systems (27). Some outgrow their allergies as children grow, particularly to milk and eggs. Adolescence is also critical for changes in food allergy prevalence, with hormonal changes during puberty potentially influencing immune responses. Gender differences in food allergy prevalence increase in adulthood, with women having a higher prevalence due to hormonal influences, particularly estrogen, which can enhance immune responses and increase susceptibility to allergic reactions. Age-related immune responses, known as immunosenescence, significantly influence food allergy patterns, affecting the likelihood of developing new and existing allergy severity.

Genetic predispositions, environmental variables, and regional dietary practices all majorly impact the incidence of allergies in various demographic groups. Individual and

population-level sensitivity to allergy diseases, including food allergies, is shaped by the interaction of several variables. For instance, allergies to peanuts are more frequent in Western countries, whereas allergies to rice are more common in East Asia. Evidence indicates that Israeli infants who were introduced to peanuts at a younger age had lower rates of peanut allergy than Jewish children in the UK. This finding emphasizes the influence of cultural dietary habits on allergy patterns (28).

Environmental variables greatly influence the development of allergies. The “hygiene hypothesis” postulates that an increased incidence of allergies may result from early-life microbial exposure that is minimized. Research indicates that Amish kids who spend more time on farms are less likely to develop allergies or asthma (29). Children who live in places with high traffic-related air pollution are more allergy-sensitive (30). Environmental variables could modify the expression of genetic predispositions, affecting allergy risk. Twin studies indicate that 50 %-80 % of the risk of allergic diseases is inherited, but the sharp rise in allergy prevalence points to a significant environmental component. The interaction between environmental variables and specific genetic variations linked to food allergies determines the risk of allergies (31).

Different groups have allergies to varying rates for various reasons. For example, genetic adaptations and seafood consumption make seafood allergies more common in coastal areas. Still, allergies to birch pollen are more common in Northern Europe because of the high concentration of birch trees in that region. Comprehending these geographical disparities is vital in devising focused preventive tactics and customized allergy handling, considering an individual’s genetic heritage, environmental exposures, and dietary practices.

Among the exotic fruits studied, lychee and cherimoya allergens caused the most significant positive reactions, according to skin prick testing. Cherimoya mainly had the most important number of favorable and hyperergic responses. This implies that certain fruits could be more likely to cause allergic reactions in those sensitive to them, which calls for more study into the particular allergens. Interestingly, each patient

had at least two positive tests for exotic fruit allergies, even though some fruits, including avocado and pineapple, had lower rates of adverse responses. This highlights the intricacy of FA in individuals with allergic multimorbidity and suggests that there may be cross-reactivity among allergens found in exotic fruits.

Optimizing Management of Food Allergies with a Focus on Exotic Fruits

According to published clinical recommendations by Muraro et al. (32), the lack of adequate etiologic and pathogenetic therapy for FA leads to the transition of the disease to a variant with a chronic course. It leads to a resistant recurrent course of pathology with possible involvement in exacerbations of other organs and systems and an expansion of the scope of sensitization to allergens of different types (pollen, animal). Thus, the data obtained during the empirical research are important for improving the management protocols of patients with frequent relapses of FA, bronchial asthma, or multimorbidity to prevent FA development on exotic fruits. The current research adds to the comprehensive treatment techniques provided by the recommendation of Muraro et al. by offering particular information on allergies to exotic fruits that might help guide these tactics. The comprehensive prevalence statistics on various fruit allergies can aid in developing more specialized management strategies. In contrast to the lack of adequate diagnosis and targeted treatment, the timely appointment of etiologic therapy for FA caused by the consumption of exotic fruits allows for limiting the burden on the body by using only elimination diet therapy (18,33). This approach of timeliness and purposefulness in the treatment of food allergy allows for avoiding polypharmacy and in a short time (depending on the patient's condition) to achieve stabilization of inflammatory processes against the background of the immune response, to limit the frequency of relapses and, in the future, to prevent the progression of anaphylactic reactions on food products (16). The warning about the development of FA is the result of pre-tests in the examined cohort of patients who currently have clinically confirmed information about sensitization to such fruits.

According to Privitera-Torres et al. (34), there is an increased tendency to out-of-season exacerbations of the main allergic diseases in such groups of patients. CIRs between food and pollen allergens are explained by common antigenic determinants that form the basis of these factors. In the study, the patients had multimorbidity in their background. Still, the presence of sensitization to exotic fruits was not evaluated from the point of view of the impact on the seasonal dependence of the manifestations of the main disease. While the latter research offers information on the frequency of avocado allergy among a broader cohort of individuals with varied fruit allergies, Privitera-Torres et al. revealed a novel allergen exclusive to avocados. Avocado skin prick test results (out of 211 individuals, 22 had positive and 21 had extremely positive responses) in the current study provide important epidemiological information that supports the molecular findings of Privitera-Torres et al. This combination of detailed allergen identification and broad prevalence data improves our understanding of avocado allergy from a molecular and clinical standpoint.

An important aspect of the differential diagnosis of FA for exotic fruits is identifying groups of patients with CIR (16,35). The presence of cross-reactive IgE to certain types of pollen in the patient to plants or products common in his region increases the likelihood of developing an allergy to exotic fruits, as shown by an empirical study: patients with allergic multimorbidity showed more than two positive pre-tests to allergens with exotic fruits, and in the vast majority, they had previous episodes of FA in the history of more common types of fetuses.

Cross-Reactivity and Sensitization Patterns

One of the common allergens from the group of exotic fruits is lychee: in patients with a hypersensitivity reaction to lychee fruits, increased secretion of sulfidoleukotrienes, production of CD63 basophils, and a positive skin allergy test on lychee are clinically detected (6). In the empirical study, the lychee allergen was second in the number of detected positive and highly positive samples in the examined group of patients. According to Poncet et al. (12),

detecting circulating IgE antibodies is not always a specific sign of sensitization by the lychee fruit antigen, as in some cases, they may be within the physiological norm. In the current study, IgE was not determined, but it should be included in the following stages of work. The research provides a more comprehensive understanding of fruit allergies than the pollen-food allergy syndrome study by Poncet et al., which focused solely on pollen cross-reactivity. Poncet focuses on a single mechanism, while our analysis offers a more comprehensive clinical picture that includes several fruit allergies. Clinical cases of anaphylactic reactions to lychee with cross-reactivity to wormwood and antigens of the umbrella family have also been published (10). Also described are clinical cases of an anaphylactic reaction to lychee fruits in combination with a cross-reaction to wormwood (8). The work revealed only positive reactions to lychee and other exotic fruits (avocado, mango, annatto).

Several scientific publications testify in favor of the fact that some tropical fruits (mango, banana, jackfruit, kiwi, avocado) are primary factors in the development of cross-immunoreactivity with latex antigen in persons diagnosed with latex sensitization: a case of anaphylactic reactions to jackfruit in an elderly patient with previously diagnosed cases of moderate skin manifestations of latex allergy; analysis of cases of acute FA on kiwi against the background of sensitization to latex (20,21,36-39). Modern allergology describes this phenomenon as “latex-fruit syndrome” (40,41). In the examined cohort of patients, a combined pathology was revealed in the presence of previously diagnosed bronchial asthma, atopic dermatitis, or allergic rhinitis, together with sensitization to the allergens of exotic fruits. Still, the definition of the “latex fruit” syndrome is an urgent issue that needs to be included in the further stages of the work.

Allergic reaction to eating jackfruit (*Artocarpus integrifolia*) is usually accompanied by a typical specific IgE response. The described cases of FA developed against the background of already existing multiple sensitizations, which were confirmed by prick tests. However, in contrast, Chunduri and Prabhu (42) and Goodman and Feuille (43) state that jackfruit extract can treat some inflammatory and allergic symptoms in

the respiratory system. During the conducted empirical research, a positive reaction to jackfruit of varying severity was found in 24 % of patients, usually together with a positive reaction to mango or pineapple, confirming this exotic fruit’s allergic potential. The current study offers a more thorough picture of various fruit allergies than specialized studies such as the ones by Chunduri and Prabhu on jackfruit proteins or Goodman and Feuille on avocado in FPIES. This more comprehensive method enables cross-fruit comparisons and can reveal trends that may be missed in research with a more restricted scope.

Mango fruits (*Mangifera*) are widespread on the industrial market, and anaphylactic reactions to their use are rare and critical FA manifestations. In the examined cohort of 211 patients, 46 % of patients showed positive pre-test reactions of varying severity, which shows the prevalence of sensitization to this fruit in this group. However, no anaphylactic manifestations or delayed-type reactions were detected. However, such clinical cases are described by Forkel et al. (44) in a case study on mango allergy, which highlights severe manifestations. The latter research expands on this by providing a more comprehensive view of mango allergy prevalence and clinical presentations. The skin prick test results provide valuable data on sensitization frequency in a larger population, complementing detailed case analysis by Forkel et al.

Consuming cherimoya fruits (*Annona cherimola*) is a provoking factor in developing allergic symptoms to IgE-binding proteins of cherimoya, including OAS and CIR “latex-fruit syndrome.” In contrast to sensitizing properties, there are studies regarding the perspective of using *Annona* fruits *cherimoya* as part of antidiabetic drugs (31,45). The study did not determine CIR or levels of IgE-binding proteins of cherimoya. However, a prick test with cherimoya allergens showed that less than half of the examined patients tended to sensitize, and five patients showed a hyperergic reaction.

Molecular allergy diagnostics allows for determining the protein to which sensitization develops in a specific patient (46). This stage of diagnosis is important for understanding the characteristics of the body’s sensitization. It excludes allergens containing this component or its homologous variants from their structure. This

method is appropriate for further studies of the chosen topic for the pathogenetic understanding of allergic reactions to exotic fruits because the determination of the type of allergen helps provide the patient with more detailed recommendations regarding the diet to avoid and prevent the development of FA (47).

The present investigation offers significant perspectives on the frequency and clinical presentations of food allergies to exotic fruits. Nevertheless, its conclusions are limited by the small sample size, regional restrictions, absence of confounding factor control, and the narrow emphasis on certain fruits. These drawbacks emphasize the necessity of further studies using bigger, more varied sample sizes and stricter methodology to fully comprehend the intricacies of food allergies.

The study suggests that improving treatment recommendations, promoting better food labeling, enhancing patient education, improving diagnostic procedures, and influencing medical professional education can significantly improve food allergy management. This may result in improved patient outcomes, more effective therapy, and a deeper comprehension of the allergens that cause allergic diseases. A greater variety of allergens may be included in diagnostic tests, patients can be educated about the dangers of eating exotic fruits, personalized dietary plans can be created, emergency plans can be made, clinical guidelines can be updated, and research can be encouraged to offer patients with specialized care. This strategy can lower risks and improve the quality of life for those who suffer from food allergies.

CONCLUSIONS

The study's main emphasis, food allergies to exotic fruits, has produced substantial data about these allergies' prevalence and clinical presentation. The empirical inquiry and literature analysis demonstrate that allergies to exotic fruits, which are now a staple of many diets, are becoming more often reported by allergists. A broad range of clinical signs was seen in the individuals under study, from mild urticaria and edema to severe anaphylactic responses, but the

latter were less common. Food allergies (FA) to exotic fruits can be difficult to diagnose because of their wide range of clinical symptoms and cross-reactivity with other allergens, which makes it difficult to pinpoint the allergen that is causing the allergy in the first place.

In the examined patients under medical observation, the tendency to develop food allergies to exotic fruits was mainly detected against the background of allergic multimorbidity, which does not exclude the presence of cross-allergic reactions in such patients. Each patient examined showed at least two positive, highly positive, or hyperergic tests for allergens of exotic fruits such as jackfruit, mango, avocado, pineapple, lychee, cherimoya, or annatto. The allergen also showed the lowest number of negative pre-tests and the highest number of hyperergic reactions in the examined group of patients. The lychee fruit allergen was second in terms of the degree of sensitization detected in the examined persons. The smallest number of positive and highly positive samples were detected during the test with the pineapple allergen, and the most significant number of questionable samples was detected with the jackfruit allergen. Patients previously diagnosed with atopic skin manifestations to other allergens and a history of anaphylactic reactions have a higher tendency to develop hypersensitivity reactions to tropical fruits.

The obtained data can be implemented in the protocols of the primary examination of patients with allergic diseases to prevent the development of cross-immune reactions. Moreover, it can be utilized in the industrial sphere to label exotic fruits as potentially causative factors in the development of hypersensitizing symptoms.

REFERENCES

1. Sampath V, Abrams EM, Adlou B, Akdis C, Akdis M, Brough HA, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(6):1347-1364.
2. Siddiqui MF, Alam A, Kalamatov R, Mouna A, Villela R, Mitalipova A, et al. Leveraging healthcare system with nature-inspired computing techniques: An overview and future perspective. *Stud Comput Intell*. 2023;1066:19-42.

3. Jensen-Jarolim E, Bachmann MF, Bonini S, Jacobsen L, Jutel M, Klimek L, et al. State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in allergen immunotherapy: A position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. 2020;75(4):746-760.
4. Wawrzęńczyk A, Żbikowska-Gotz M, Wawrzęńczyk A, Bartuzi Z. Sensitisation to lipid transfer proteins in pollen-allergic adults with food allergy. *Adv Dermatol and Allergol*. 2020;37(4):508-512.
5. Eiwegger T, Hung L, San Diego K E, O'Mahony L, Upton J. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2019;74(12):2355-2367.
6. Messina M, Venter C. Recent surveys on food allergy prevalence. *Nutr Today*. 2020;55(1):22-29.
7. Cariñanos P, Delgado-Capel M, Maradiaga-Marín MF, Benítez G. Considerations on the allergy risks related to the consumption of fruits from urban trees in Mediterranean cities. *Urban For Urban Greening*. 2019;45:126303.
8. Foong RX, Dantzer JA, Wood, RA, Santos AF. Improving diagnostic accuracy in food allergy. *J Allergy Clin Immunol: Pract*. 2021;9(1):71-80.
9. Cox AL, Eigenmann PA, Sicherer SH. Clinical relevance of cross-reactivity in food allergy. *J Allergy Clin Immunol: Pract*. 2021;9(1):82-99.
10. Gabrielli S, Clarke AE, Morris J, Gravel J, Lim R, Chan ES, et al. Fruit-induced anaphylaxis: Clinical presentation and management. *J Allergy Clin Immunol: Pract*. 2021;9(7):2825-2830.
11. Chang LS, Chang HY, Yang YH, Lee ZM, Guo MMH, Huang YH, et al. 2022. Allergen tests of fruit sensitization involving children with allergic diseases. *Child*. 2022;9(4):470.
12. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):561-578.
13. Fernández-Ríos A, Laso J, Hoehn D, Amo-Setién FJ, Abajas-Bustillo R, Ortego C, et al. A critical review of superfoods from a holistic nutritional and environmental approach. *J Cleaner Prod*. 2022;379:134491.
14. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020;13(2):100080.
15. Cotter C, Heider A, Martinez V, Kelbel T. Fad foods & FPIES – Is avocado really a low risk FPIES food? *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(2):AB103.
16. Pepper AN, Sriaroon P, Glaum MC. Additives and preservatives: Role in food allergy. *J Food Allergy*. 2020;2(1):119-123.
17. Yagami A, Ebisawa M. New findings, pathophysiology, and antigen analysis in pollen-food allergy syndrome. *Curr Opin. Allergy Clin Immunol*. 2019;19(3):218-223.
18. Goyal S, Gupta M, Sharma P, Beniwal V. Hypersensitivity Associated with Food Additives. *Microbes Nat Food Addit*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023:205-227.
19. Babbel J, Ramos C, Wangberg H, Luskin K, Simon R. Adverse reactions to food additives. *J Food Allergy*. 2021;3(1):8-23.
20. Dey S, Hu Y, Torres Gonzalez J, Atoot A, Bangolo A. Jackfruit anaphylaxis due to cross-reactivity with latex. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2023;13(4):9.
21. Jalil M, Hostoffer R, Wu SS. Jackfruit Anaphylaxis in a Latex Allergic Non-Healthcare Worker. *Allergy & Rhinology*. 2021;12.
22. Vyshka G, Seferi A, Myftari K, Halili V. Last call for informed consent: Confused proxies in extra-emergency conditions. *Indian J Med Ethics*. 2014;11(4):252-254.
23. Ortega-Martín L, Sastre B, Rodrigo-Muñoz JM, Cañas JA, Valverde-Monge M, del Pozo V. Anaphylaxis after mango fruit intake. Identification of new allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2022;32(5):401-403.
24. Parisi GF, Leonardi S, Ciprandi G, Corsico A, Licari A, Miraglia del Giudice M, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020;48(6):753-762.
25. Csonka P. Anaphylaxis from mango puree contaminated by mango seeds. *J Allergy Clin Immunol: Pract*. 2022;10(10):2750-2751.
26. Beiro Z, Dimova M, Dimov V. “A sweet revenge”: Pineapple-related adverse food reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):AB98.
27. Giallongo A, Parisi GF, Licari A, Pulvirenti G, Cuppari C, Salpietro C, et al. Novel therapeutic targets for allergic airway disease in children. *Drugs Context*. 2019;8:212590.
28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372(4):398.
29. Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N Engl J Med*. 2016;375(5):411-421.
30. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: A systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70:245-256.

31. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, Hansen KD, Tsai HJ, Liu X, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nat Commun.* 2015;6:6304.
32. Muraro A, de Silva D, Halken S, Makela M, Warner A. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022;15(9):100687.
33. Mirani S, Shetty NS, Shah I. Recurrent abdominal pain: Can it be a food allergy? *Indian J Pediatr.* 2021;88(10):1059-1059.
34. Privitera-Torres M, González-Moreno A, Pérez-Codesido S, Abejón VDP, Muñoz JR, Mañas JC, et al. Avocado allergy. Identification of a new allergen. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2023;33(3):236-237.
35. Chou CH, Wang CY, Shyu YT, Wu SJ. The effect of high-pressure processing on reducing the glycaemic index of atemoya puree. *J Sci Food Agric.* 2022;101(4):1546-1553.
36. Kiguchi T, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Sato M, Irahara M, Ogita H, et al. Pollen-food allergy syndrome and component sensitization in adolescents: A Japanese population-based study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249649.
37. Čelakovská J, Čermáková E, Vaňková R, Boudková P, Andrýs C, Krejsek J. Kiwi allergy in atopic dermatitis patients—analysis of specific IgE results in ALEX2 multiplex examination. Latex fruit syndrome. *Food Agric Immunol.* 2022;33(1):479-497.
38. Gray CL. Lipid Transfer Protein Syndrome- an emerging allergy in non-mediterranean countries? *Curr Allergy Clin Immunol.* 2021;34(2):74-77.
39. Polatova DSh, Ibragimova DA, Madaminov AY, Davletov RR, Savkin AV, Karimova NM, et al. Dynamics of the incidence of non-melanoma malignant neoplasms of the skin in the Republic of Uzbekistan for the 2018-2022. *Sarkomy Kosteĵ Magkih Tkaneĵ i Opuholi Kozi.* 2023;15(3):11-15.
40. León-Gómez P, Cid-Juárez S. Latex-fruit syndrome in a patient with Chiari type II malformation-A case report. *Rev Med Hosp Gen Mexico.* 2019;82(1):39-43.
41. Parisi CA, Kelly KJ, Ansotegui IJ, Gonzalez-Díaz SN, Bilò MB, Cardona V, et al. Update on latex allergy: New insights into an old problem. *World Allergy Organ J.* 2021;14(8):100569.
42. Chunduri JR, Prabhu M. Phytal proteins of jackfruit (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) and their immunocompatibility assessment with indoor fungal antigens and human antibody. *Appl Biol Res.* 2020;22(1):46-54.
43. Goodman M, Feuille E. Is avocado an emerging culprit in food protein-induced enterocolitis syndrome? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;122(2):218-220.
44. Forkel S, Cevik N, Heetfeld A, Hipler UC, Buhl T. Anaphylaxis to mango fruit. *Adv Dermatol and Allergol.* 2022;39(2):416-417.
45. Vasarri M, Barletta E, Vinci S, Ramazzotti M, Francesconi A, Manetti F, et al. *Annona cherimola* Miller fruit as a promising candidate against diabetic complications: An *in vitro* study and preliminary clinical results. *Foods.* 2020;9(10):1350.
46. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):831-843.
47. Pyatkovskyy T. Application of gaseous ozone and its aqueous solution for inactivation of pathogenic microorganisms: A literature review. *Bull Med Biol Res.* 2023;5(3):47-57.

Actitudes, experiencias y perspectivas en investigación electiva en estudiantes de pregrado de Medicina de la Universidad de Oriente, núcleo Anzoátegui

Attitudes, experiences, and perspectives in elective research among undergraduate medical students at Universidad de Oriente, Anzoátegui campus

Yeisson Rivero-Moreno^{1ab}, Enrique Ávila-Liendo^{2ab}, Ronald Hernández-Connes^{3ab}, Luis Morales-Ojeda^{4cd}, Andrea García-Nuñez^{5a}

RESUMEN

Introducción: La investigación científica juega un papel fundamental en la práctica médica actual y en el desarrollo académico a nivel mundial. La productividad científica varía considerablemente entre países según su grado de desarrollo. **Objetivo:** Analizar las actitudes, experiencias y perspectivas en investigación entre los estudiantes de medicina en una universidad autónoma de Venezuela. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal mediante una encuesta electrónica entre diciembre de 2023 y febrero de 2024, dirigida a estudiantes de medicina de la Universidad de Oriente (UDO), núcleo Anzoátegui.

La encuesta constó de 24 preguntas de opción única, múltiple o abierta. **Resultados:** De los 372 estudiantes encuestados, el 73,7 % fueron mujeres con una edad promedio de $23,4 \pm 3,4$ años. El 90,6 % consideró la investigación científica como un componente crítico de la educación médica. Sin embargo, solo el 6,7 % habían participado en algún estudio de investigación y menos del 1 % había realizado alguna publicación. Formar parte de grupos de investigación se asoció con realizar más estudios (p -valor $<0,001$). El 31,2 % de los encuestados indicaron no tener interés en realizar investigación debido a “falta de tiempo” (26,3 %) o “falta de apoyo académico” (21,6 %). Contar con mentoría (24 %) y becas (17 %) fueron considerados los principales incentivos para la investigación. **Conclusión:** Los estudiantes de medicina de la UDO

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.13>

ORCID: 0000-0002-9077-1460¹

ORCID: 0009-0004-7668-4039²

ORCID: 0009-0004-6329-2677³

ORCID: 0000-0003-0286-3443⁴

ORCID: 0000-0002-6586-522X⁵

^aUniversidad de Oriente, Núcleo Anzoátegui.

^bEMA Research Group.

Recibido: 17 de marzo 2024

Aceptado: 1 de agosto 2024

^cUniversity of Southern California, Institute of Urology, Los Angeles, CA, USA, Department of Female Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery.

^dHarvard T.H. CHAN School of Public Health, Center for Executive and Continuing Professional Education. Boston, MA.

Correspondencia: Yeisson Jhonas Rivero Moreno. E-mail: yeissonmbi@hotmail.com Av. Guardia Civil 861, Chorrillos, Lima, Perú.

muestran una baja participación en actividades de investigación y aún menor en la publicación de artículos científicos. La creación de programas de mentoría, becas y cursos podría fomentar la investigación en las nuevas generaciones de médicos.

Palabras clave: Investigación, estudiante de medicina, Venezuela, publicación científica.

SUMMARY

Introduction: Scientific research is fundamental to current medical practice and academic development worldwide. Scientific productivity varies considerably among countries according to their level of development. **Objective:** To analyze attitudes, experiences, and perspectives in research among medical students at an autonomous university in Venezuela. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted through an electronic survey between December 2023 and February 2024, targeting medical students at Universidad de Oriente (UDO), Anzoátegui campus. The survey consisted of 24 single-choice, multiple-choice, or open-ended questions. **Results:** Of the 372 surveyed students, 73.7 % were female, averaging 23.4 ± 3.4 years. 90.6 % considered scientific research as a critical component of medical education. However, only 6.7 % had participated in any research study, and less than 1 % had published any papers. Being part of research groups was associated with conducting more studies (p -value < 0.001). 31.2 % of respondents indicated no interest in conducting research due to “lack of time” (26.3 %) or “lack of academic support” (21.6 %). Mentorship (24 %) and scholarships (17 %) were considered the main incentives for research. **Conclusion:** Medical students at UDO show low participation in research activities and lower publication of scientific articles. The creation of mentorship programs, scholarships, and courses could foster research among the new generations of physicians.

Keywords: Research, medical student, Venezuela, scientific publication.

INTRODUCCIÓN

La investigación científica es un proceso formal, sistemático e intensivo que aplica el método científico del análisis; un procedimiento reflexivo, controlado y crítico que permite describir nuevos hechos o datos, relaciones o leyes en cualquier campo del conocimiento. Dicho

proceso no refiere exclusivamente a la actividad de investigación dentro de los marcos y límites de disciplinas (Tomado de: diccionario de la investigación científica. Limusa, Tamayo, 2007). La investigación científica ayuda a mejorar el estudio porque permite establecer contacto con la realidad a fin de que se conozca mejor. Constituye un estímulo para la actividad intelectual creadora y contribuye a desarrollar una curiosidad creciente acerca de la solución de problemas. Mediante un efecto indirecto, la investigación científica también afecta positivamente el bienestar humano al estimular incrementos en la productividad y, con ella, el crecimiento económico y los niveles de ingresos.

La investigación científica provee herramientas para el desarrollo de diversas disciplinas biomédicas y se debe contemplar como la columna vertebral en la generación de conocimientos para los médicos; a través de la investigación se mejora la habilidad para entender, criticar y establecer de manera diferencial aspectos observacionales de la medicina basada en evidencia. Se favorece la obtención de conocimientos que se traducirán como innovaciones, las cuales han permitido el avance de una gran cantidad de especialidades médicas. En suma, la investigación no debería ser vista solo como una rama de la Medicina, sino como la raíz misma de esta disciplina, y certificada por diversos procesos de calidad de la investigación (<https://www.quironsalud.com/blogs/es/blogbisturi/importancia-investigacion-generacion-conocimiento-calidad-p>).

En la práctica médica actual la investigación científica juega un papel fundamental que resulta de gran importancia para que los estudiantes de medicina se relacionen con ella desde el inicio de su carrera profesional, ya que genera múltiples beneficios que se verán reflejados durante el transcurso de sus carreras como estudiantes universitarios y futuros profesionales (1). Sin embargo, involucrarse en la investigación durante los años de pregrado no siempre es fácil, ya que existen diferentes obstáculos y desafíos que resultan en un número reducido de estudiantes que participan de la actividad de investigación (1).

Se ha demostrado que la participación en la investigación y publicación científica desde el nivel de pregrado, específicamente en la formación de análisis de datos, formulación

de preguntas sobre problemas clínicos, lectura crítica de la literatura y redacción científica, contribuyen sustancialmente al desarrollo de las habilidades mínimas necesarias como profesionales de la salud (2). Aquellos estudiantes que realizan actividad de investigación tienen más probabilidades de participar en la publicación de artículos científicos, publicar artículos de mejor calidad, tener satisfacción profesional y tener una mejor estabilidad económica y académica (3).

Existe una marcada diferencia en la productividad científica entre los países de ingresos altos y los de ingresos bajos y medios, basada en la baja inversión en ciencia y tecnología por parte de los gobiernos de cada país. Según los datos proporcionados por el Instituto de Estadísticas de la UNESCO, Estados Unidos, en 2019, tenía aproximadamente 3867 investigadores por millón de habitantes, a diferencia de Colombia y Venezuela, que tenían 193 y 200 investigadores por millón de habitantes, respectivamente (4). Un mayor número de investigadores por millón de habitantes en un país como Estados Unidos puede indicar un mayor nivel de inversión en investigación y desarrollo, lo que a su vez puede impulsar el avance científico y tecnológico en diversas áreas. Por otro lado, una menor cantidad de investigadores en Colombia y Venezuela puede limitar el desarrollo de nuevas tecnologías y la generación de conocimiento científico. En relación con Venezuela se ha reportado que en el Registro Nacional de Investigadores e Investigadoras del Observatorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (ONCTI), actualmente hay más de 20 mil venezolanos registrados que han manifestado información sobre sus proyectos de investigación. La presencia de más investigadores en un país puede aumentar su capacidad de innovación, ya que hay más recursos humanos dedicados a la generación de ideas y soluciones creativas. Esto puede tener un impacto positivo en la competitividad económica y en la capacidad de resolver problemas en diferentes sectores. La discrepancia en el número de investigadores también puede afectar la colaboración científica entre países, pudiendo ser más difícil establecer colaboraciones y compartir conocimientos entre instituciones y científicos de diferentes países.

En Venezuela, existen 9 escuelas de medicina en 8 universidades nacionales públicas, con

diferentes currícula. Además, se ha incrementado el número de cursos de especialización y maestrías en medicina. En la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, por ejemplo, en el año 2012 funcionaban 171 cursos de posgrado, y en la actualidad existen 351 cursos de especialización, maestría y doctorado en las escuelas de medicina del país.

En Venezuela, la investigación científica de los estudiantes de medicina es un tema relevante y se han realizado esfuerzos para promoverla. Muchos estudiantes de pregrado, incluyendo las facultades de medicina, están interesados en desarrollar competencias en investigación, ya que esto puede contribuir a su éxito en su carrera profesional.

A pesar de la importancia de la investigación médica para la sociedad y de la producción científica en el área de la salud para el desarrollo del país y del papel crucial que desempeñan nuestros estudiantes de medicina, existen escasos estudios que aborden directa o indirectamente las actividades de investigación entre estudiantes de medicina de universidades venezolanas. Por ello, el objetivo de este estudio es analizar las actitudes y experiencias en investigación electiva de los estudiantes de pregrado de la carrera de Medicina de la Universidad de Oriente (UDO), Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal con estudiantes de pregrado de la carrera de medicina en la Universidad de Oriente, Núcleo Anzoátegui, Venezuela, desde diciembre de 2023 hasta febrero de 2024. Se aplicó una encuesta cuyas preguntas se estructuraron con base en investigaciones previas con objetivos similares (5-7) y recomendaciones de expertos. La encuesta constaba de 24 preguntas de selección simple y múltiple, incluyendo preguntas abiertas, además de dividirse en las siguientes secciones e incluir las siguientes variables: características de los participantes en cuanto a edad, sexo y semestre de estudio; actitudes y experiencias asociadas a la investigación, como formar parte de un grupo de investigación o sociedad científica, interés por actividades de investigación,

participación en la realización de manuscritos científicos, temas investigados, publicaciones realizadas, apoyo de mentores, dificultades y opinión sobre beneficios de la investigación; evaluación de la universidad como fuente de enseñanza en la investigación; y opinión sobre incentivos para aumentar la participación en actividades de investigación. Algunas de las preguntas se presentaron condicionalmente según las respuestas proporcionadas en ítems anteriores. Al inicio de la encuesta se presentó un consentimiento informado digital.

Dicha encuesta se realizó a través de un formulario de Google para facilitar el manejo de los datos recolectados. Dichos datos fueron procesados en Microsoft Excel y el análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS V.23. Las variables cuantitativas se expresaron como la media y desviación estándar (DE), mientras que las cualitativas se presentaron como proporciones. Se emplearon la prueba de Chi-Cuadrado y la Prueba t de Student para evaluar la asociación entre variables cualitativas y cuantitativas, respectivamente. Se consideró un

valor estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. El estudio fue aprobado por unanimidad en el consejo de la escuela de medicina del Núcleo Anzoátegui de la UDO.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Se recolectaron 372 respuestas de estudiantes de la carrera de Medicina Humana en el núcleo Anzoátegui de la Universidad de Oriente, Venezuela. La edad promedio de los estudiantes fue de 23,4 años, con una desviación estándar de 3,4. El 73,7 % (n=274) eran mujeres. El grupo académico con el mayor número de respuestas fue el 11mo semestre de la carrera. Se observó una tendencia lineal creciente en la participación de estudiantes hacia semestres superiores, aunque con un coeficiente de determinación bajo ($R^2 = 0,3462$). La distribución de los estudiantes que respondieron la encuesta en función del semestre de estudio se muestra en la Figura 1.

Cirugía general fue la especialidad de mayor

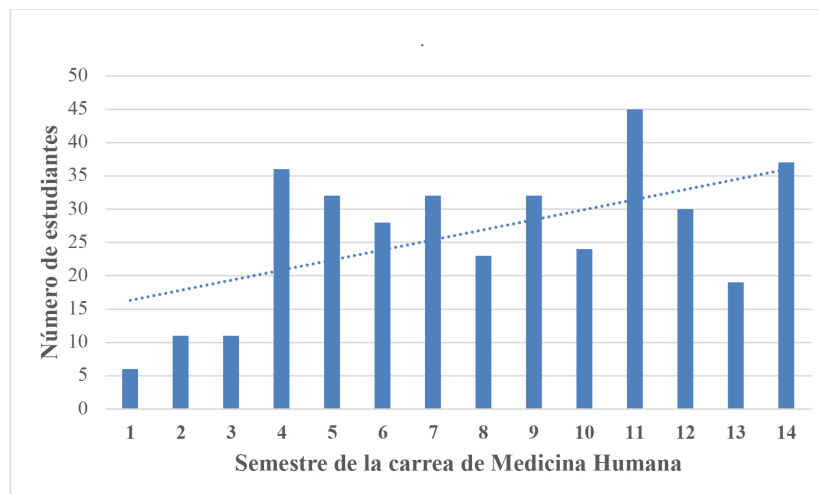


Figura 1. Distribución de respuestas según el semestre académico.

interés entre los estudiantes que respondieron la encuesta. La distribución detallada de preferencias por la especialidad entre los encuestados se presenta en el Cuadro 1.

Conductas de investigación

Entre los encuestados solo el 6,7 % (n=25) pertenecía a algún grupo de investigación y el 9,9 % (n=37) pertenecían a una sociedad

ACTITUDES, EXPERIENCIAS Y PERSPECTIVAS EN INVESTIGACIÓN ELECTIVA

Cuadro 1. Preferencias de especialidad médica en estudiantes de medicina de la UDO, núcleo Anzoátegui

Especialidad	n (%)
Cirugía	66 (17,7)
Aún no sabe	58 (15,6)
Gineco obstetricia	49 (13,2)
Pediatría	33 (8,9)
Cardiología	29 (7,8)
Neurología	17 (4,6)
Anestesiología	15 (4)
Medicina Interna	14 (3,8)
Dermatología	7 (1,9)
Oncología	7 (1,9)

UDO: Universidad de Oriente

científica. Sin embargo, el 90,6 % (n=337) consideraron que era realmente importante o necesario realizar investigación en el pregrado para su formación como médicos.

En cuanto a la presentación de la tesis de grado, se registraron respuestas positivas en estudiantes a partir del 12^{mo} semestre, con un total de 38 estudiantes. De estos, el 5,3 % (n=2) había presentado en el 12^{mo} semestre, 18,4 % (n=7) en el 13er semestre y el 76,3 % (n=29) en el último semestre. El 23,7 % (n=9) de los estudiantes que ya habían presentado su tesis de grado respondieron que pensaban adaptar este trabajo de investigación para poder enviarlo a una revista científica.

El 31,2 % (n=116) de los estudiantes encuestados indicó no tener interés por realizar actividades de investigación, figurando entre las principales razones la falta de tiempo o de incentivo académico. La lista detalla de razones para ello se detallan el Cuadro 2.

Por otro lado, el 68,8 % (n=256) del total de encuestados manifestó haber tenido alguna vez interés por realizar actividades de investigación, aparte de su tesis de grado. Dentro de este grupo, el 29,7 % (n=76) manifestó contar con algún mentor para el área de investigación. Según este grupo de estudiantes el principal beneficio de realizar investigación sería la adquisición de conocimientos mientras que la principal dificultad es la falta de tiempo (Figuras 2 y 3).

Cuadro 2. Razones expresadas por estudiantes de medicina UDO, núcleo Anzoátegui, por las que no realizan investigación

Razón	n (%)
“Falta de tiempo”	34 (29,3)
“Falta de incentivos a nivel académico”	25 (21,6)
“Falta de herramientas/ capacitación por parte de la universidad / Currículum inadecuado”	19 (16,4)
No sabe/no responde	11 (9,5)
“No me gusta”	10 (8,6)
“Falta de Dinero”	9 (7,8)
“Poco apoyo de los docentes / poca asesoría”	5 (4,3)
“No veo el beneficio de hacerlo”	3 (2,6)

UDO: Universidad de Oriente

Pregunta: ¿Cual cree usted que es el principal beneficio de realizar investigación?

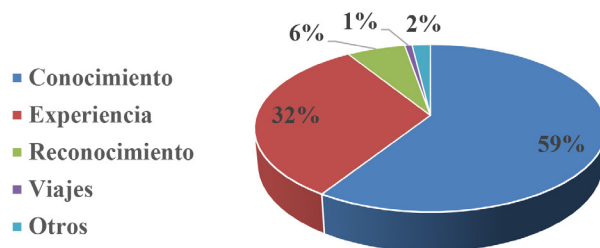


Figura 2. Principales beneficios de realizar investigación según estudiantes de medicina de la UDO, núcleo Anzoátegui.

Pregunta: ¿Cuál cree usted que es la principal dificultad para realizar investigación?

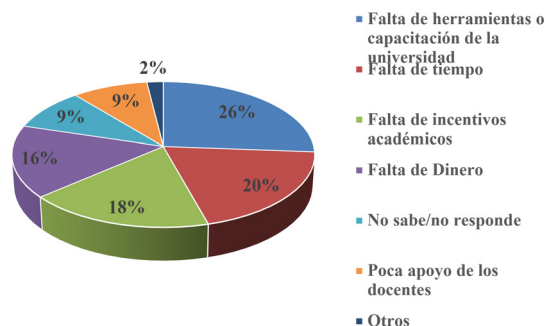


Figura 3. Principales dificultades de realizar investigación según estudiantes de medicina de la UDO, núcleo Anzoátegui.

El 15,9 % (n=59) del total estudiantes encuestados afirmó haber realizado alguna actividad de investigación aparte de su tesis de

grado. En el Cuadro 3 se detallan los principales temas de investigación reportados en este grupo de estudiantes.

Tabla 3. Temas de investigación desarrollados por estudiantes de medicina de la UDO Núcleo Anzoátegui

	Categorías	n (%)		Categorías	n (%)
Enfermedades Infecciosas	• Incidencia de COVID-19		Salud Pediátrica	• Prevalencia de crisis asmáticas en pacientes pediátricos	6 (1)
	• Prevalencia de enfermedades diarreicas			• Prevención de parasitosis del sistema digestivo en escolares	
	• Seroprevalencia de toxoplasmosis en comunidad rural	16 (27,1)			
	• Incidencia del paludismo				
	• Incidencia de dengue				
	• Prevalencia de TBC				
	• Prevalencia de las ETS				
Salud Mental	• Prevalencia del Síndrome de Burnout en EM	13 (22)	Diagnóstico y Prevención	• Despistaje y prevalencia de diabetes mellitus	6 (1)
	• Influencia de las redes sociales en el rendimiento académico			• Conocimiento de la vacuna sobre la COVID-19	
	• Funcionamiento familiar en EM			• Conocimiento acerca del esquema de inmunizaciones en padres	
	• Depresión en EM			• Signos para el diagnóstico temprano de cáncer de mama mediante termografía	
	• Niveles de autoestima en EM				
	• Trastorno esquizoafectivo en la comunidad				
Hábitos de Vida y Salud	• Hábitos de sueño en EM	12 (20,3)	Calidad de Atención y Servicios de Salud	• Calidad de atención	6 (1)
	• Prevalencia del hábito tabáquico en estudiantes de último año			• Condición de las unidades de hospitalización	
	• Consumo de sustancias ilícitas EM			• Ambiente hospitalario, diferencias entre un centro público y privado	
	• Patrón de consumo de café y rendimiento académico				
	• Uso de métodos anticonceptivos en EM				

De los estudiantes que han participado en actividades de investigación, siete indicaron que estaban preparando el estudio para ser enviado a alguna revista científica y solo uno afirmó haberlo ya publicado como artículo científico;

el mismo se trató de una revisión de la literatura publicada en una revista en inglés siendo único autor. En la Figura 4 se resumen las conductas de investigación de la muestra estudiada.



Figura 4. Conductas de investigación en estudiantes de medicina de la Universidad de Oriente Núcleo Anzoátegui.

En el Cuadro 4 se presenta una comparación entre los estudiantes que manifestaron haber realizado algún tipo de investigación (aparte de su tesis de grado) frente a los que no han realizado investigación. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre formar parte de grupos de investigación y realizar estudios científicos, es decir, redactar y/o publicar un manuscrito científico (16,9 % vs. 4,8 %, $p < 0,001$). Si bien no hubo diferencia entre el promedio del semestre de curso entre los dos grupos evaluados, al considerar cada semestre como categoría, se observó que en el octavo semestre el porcentaje de estudiantes que realizaban investigación fue significativamente mayor (13,6 % vs. 4,1 %, $p < 0,001$).

En cuanto a la percepción del principal beneficio y dificultad para realizar investigación, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a excepción de la percepción del “reconocimiento” como principal beneficio que fue mayor en el grupo de los que han realizado investigación (11,9 % vs. 4,8 %, $p\text{-valor} = 0,042$)

Se preguntó a los estudiantes sobre la capacitación que han recibido en investigación durante su formación en pregrado. El área mejor valorada fue la “búsqueda de información científica” valorada como buena o muy buena por el 33 % de los encuestados. Sin embargo, la capacitación en el proceso de “publicación y conocimiento de revistas científicas” fue el área peor valorada, siendo calificada como nula o deficiente por el 73,4 % de los estudiantes. El detalle de estas valoraciones se muestra en la Figura 5.

Finalmente, se les preguntó a los estudiantes “¿Cual crees sería un buen incentivo para que empieces a investigar o sigas investigando?”, a lo que el 24 % ($n=89$) respondió “Mas y mejor tutoría o mentoría” seguido por el 17,7 % ($n=66$) que respondió “Incentivos económicos / financiamiento / becas”. Las principales respuestas se detallan en la Figura 6.

Cuadro 4. Comparación en función de conductas de investigación en estudiantes de medicina de la UDO, núcleo Anzoátegui.

Característica ^a	Si ha realizado estudio de investigación (n=59)	No ha realizado estudios de investigación (n=313)	P-valor
Edad	23,9 ± 4	23,3 ± 3,3	0,182 ^b
Sexo femenino	40 (67,8)	234 (74,8)	0,265 ^c
Semestre	8,5 ± 3,3	8,4 ± 3,6	0,852 ^b
Especialidad de interés			
Cirugía general	10 (16,9)	56 (17,9)	0,862 ^c
Ginecología y obstetricia	7 (11,9)	42 (13,4)	0,746 ^c
Pediatria	6 (10,2)	27 (8,6)	0,702 ^c
Cardiología	4 (6,8)	25 (8)	0,751 ^c
Neurología	3 (5,1)	14 (4,5)	0,836 ^c
Pertenece a algún grupo de investigación	10 (16,9)	15 (4,8)	<0,001 ^c
Pertenece a alguna sociedad científica	7 (11,9)	30 (9,6)	0,591 ^c
Adaptará su tesis de grado a artículo científico	3 (37,5)	6 (20)	0,300 ^c
Ha tenido algún mentor	23 (39)	53 (26,9)	0,075 ^c

UDO: Universidad de Oriente

^aVariables continuas se presentan en media ± DE y las categóricas en número (%)

^bT de Student

^cChi-Cuadrado

Valores en negritas son estadísticamente significativos

Realizar estudios de investigación se refiere a la redacción y/o publicación de manuscritos.

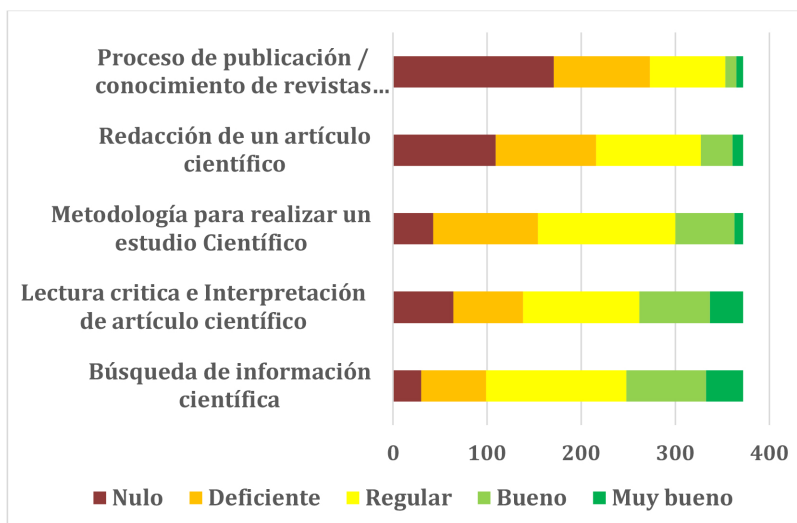


Figura 5. Percepción de estudiantes de medicina de la Universidad de Oriente núcleo Anzoátegui sobre la capacitación en investigación durante el pregrado.

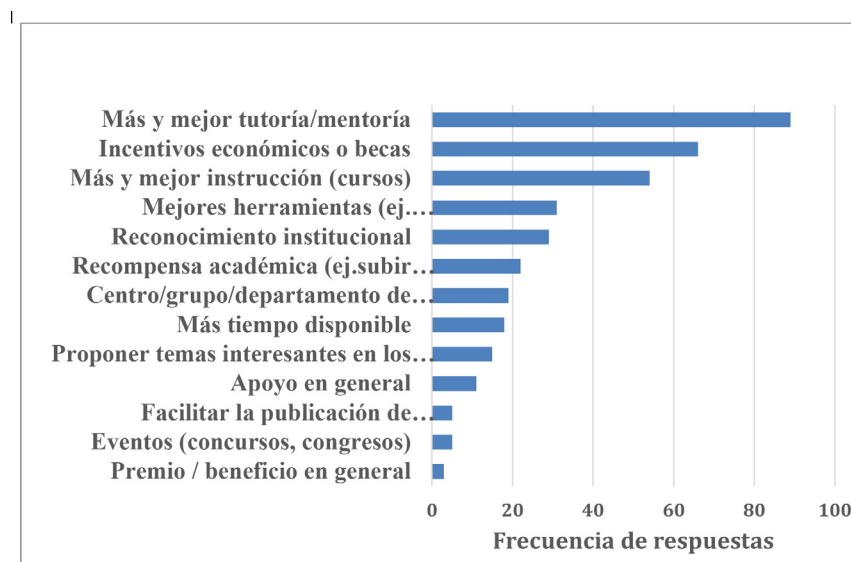


Figura 6. Incentivos considerados por estudiantes de medicina de la Universidad de Oriente Núcleo Anzoátegui para empezar o seguir investigando.

DISCUSIÓN

Investigación y publicación científica

La vitalidad de la investigación científica dentro de las fronteras de una nación no solo es un indicador de progreso intelectual, sino también una fuerza impulsora para el desarrollo económico y social. Por otro lado, la investigación médica produce beneficios incalculables para una nación. En países desarrollados como Estados Unidos, las ventajas de la productividad científica son bien conocidas; así, Estados Unidos lidera con una inmensa inversión dedicada a financiar la investigación biomédica y de salud (8), demostrando que la necesidad de gasto en el campo de la investigación es obligatoria para ver resultados positivos. Por ejemplo, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos ha llevado a nuevas formas de prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades, mejorando en última instancia la salud de la nación y del mundo, y en 2022, su financiamiento generó una actividad económica estimada en \$96,84 mil millones (9).

En el caso particular de Venezuela, una nación con abundantes recursos naturales y potencial,

el estado de la investigación científica presenta una paradoja de posibilidad no aprovechada en medio de la turbulencia sociopolítica. Según el concepto del "iceberg científico", explicado por el Centro de Investigación en Educación Superior y Becas del Imperial College de Londres, mientras en la punta del iceberg se encuentran todos los éxitos de la ciencia, en el fondo nos encontramos con situaciones desafiantes como recortes de fondos, administraciones gubernamentales precarias, salarios bajos y manipulación política (10). La evidencia de los indicadores de gobernanza mundial del Banco Mundial, la división de estadísticas de las Naciones Unidas y el índice de citas científicas de Thomson Reuters señalan que Venezuela correlaciona baja eficacia gubernamental y baja productividad científica (11). La falta de innovación, la mala gobernanza pública y un sistema educativo decadente han afectado sistemáticamente y crónicamente a las instituciones académicas hasta un punto casi irreparable (12).

La publicación de artículos científicos es un indicador importante de la producción científica de los países. En Venezuela, Requena y col., indican que la producción científica venezolana en el área de la salud ha experimentado un

descenso importante en la última década, pasando de representar el 60 % de toda la investigación realizada en el país, a un 20 % de la creación intelectual nacional para el 2018 (13), y nuestros resultados son un ejemplo de ello. Entre los estudiantes evaluados, apenas el 15,6 % manifestó haber realizado algún estudio de investigación de forma electiva, un porcentaje mucho menor al reportado por Muhandiramge y col. en Australia quienes indicaron que hasta el 45 % de sus estudiantes de medicina habían ya realizado alguna publicación científica (14), Sarzosa y col., en Chile reportaron un 47 % (15), Alamri y col., en Nueva Zelanda un 38,3 % (16) e Isaza y col., en Colombia 21,05 % (5).

Pero el mayor contraste se observa en lo referente a las publicaciones científicas, ya que en nuestra cohorte de estudiantes solo uno afirmó tener un estudio publicado (<1 %), mientras que estudios como el de Sánchez-Duque y col., que recogió información de estudiantes de medicina de diferentes países latinoamericanos, reportó que al menos el 19,15 % de los estudiantes tenía al menos una publicación científica (7). La marcada diferencia podría deberse, entre otras cosas, a la red de apoyo que rodeaba a los estudiantes de dicho estudio, ya que el 79,4 % de ellos formaban parte de sociedades científicas, frente al 9,9 % en nuestro estudio. Estos grupos científicos pueden marcar la diferencia, ya que incluso en nuestro análisis se encontró una asociación significativa entre el hecho de pertenecer a grupos de investigación y realizar investigación electiva.

Beneficios y dificultades

La educación en investigación médica de pregrado no solo beneficia a aquellos que persiguen carreras académicas, sino que la experiencia en investigación de los estudiantes puede ayudar a mejorar sus habilidades para buscar y evaluar críticamente la literatura. La investigación científica provee herramientas para el desarrollo de diversas disciplinas biomédicas y se debe contemplar como la columna vertebral en la generación de conocimientos para los médicos; a través de la investigación se mejora la habilidad para entender, criticar y establecer de manera diferencial aspectos observacionales de la medicina basada en evidencia, para así

mejorar la atención al paciente mediante la toma de decisiones clínicas sistemáticas y científicamente fundamentadas. Se favorece la obtención de conocimientos que se traducirán como innovaciones, las cuales han permitido el avance de una gran cantidad de especialidades médicas. En suma, la investigación no debería ser vista solo como una rama de la Medicina, sino como la raíz misma de esta disciplina, y certificada por diversos procesos de calidad de la investigación (17). De acuerdo con lo señalado por nuestros estudiantes, las principales ventajas de realizar investigación son la adquisición de conocimiento y experiencia.

En el presente estudio, a pesar de la baja participación en investigación registrada, la mayoría de los estudiantes evaluados consideraron realmente importante o necesario realizar investigación en el pregrado para su formación como médicos. Esta discrepancia de realidades puede deberse a las dificultades enfrentadas por nuestros estudiantes, las cuales, al igual que lo reportado por Sánchez-Duque y col., en 2017 con estudiantes latinoamericanos, corresponden a falta de capacitación adecuada, de tiempo y dinero, y de incentivos académicos (7). En particular, el tiempo ha sido reportado como una de las principales barreras para desenvolverse en el campo de la investigación (18,19). Por lo tanto, facilitar el proceso de investigación con información precisa y práctica orientada a la publicación de artículos científicos de calidad, el uso de software estadísticos y gestores bibliográficos que faciliten los aspectos mecánicos del proceso podrían contribuir a promover la participación de estudiantes.

Capacitación universitaria en investigación

La formación orientada a la investigación y la publicación científica es vital para incrementar la producción científica de nuestras universidades. Según lo reportado por Mayta-Tristán y col., a partir de la opinión de más de 200 estudiantes de medicina de Latinoamérica que asistieron al XXIII Congreso Científico Internacional de Estudiantes de Medicina, en lo referente a la capacitación en investigación de sus universidades, la categoría mejor valorada fue la búsqueda de información, mientras que lo relacionado con la redacción de

artículos y el proceso de publicación recibieron las peores calificaciones (6). Nuestros estudiantes expresaron exactamente la misma tendencia, resaltando la necesidad de reforzar especialmente la capacitación en el proceso de publicación científica, pues según el concepto difundido entre la comunidad científica, "no publicar es como no investigar", o como lo expresa Cáceres Castellanos, "investigación que no se publica no existe" (20).

Otro aspecto importante en la realización de actividades de investigación es la necesidad de enseñar a los estudiantes a interpretar los resultados, gráficos y tablas estadísticas de las publicaciones científicas, así como a discutir e interpretar lo leído. Estas actividades demandan un conjunto de tareas a nivel de alfabetización estadística, favoreciendo no sólo la forma de desarrollo del pensamiento crítico, sino también como un aprendizaje necesario para desarrollar en la carrera. Sin embargo, en nuestro estudio hasta el 70 % de los estudiantes calificó esta área de aprendizaje como regular o deficiente.

Fuga de cerebros e investigación

Hay millones de migrantes en todo el mundo y la gran mayoría son migrantes internacionales. Según la Organización Mundial de la Salud, Venezuela tiene el mayor flujo migratorio en la historia reciente, lo que incluye a 24 000 médicos (21). Esto claramente representa una "fuga de cerebros", una migración de personal de salud en busca de un mejor nivel y calidad de vida, lo cual es particularmente un problema en las instituciones académicas venezolanas (13). Lamentablemente, muchos de estos médicos son también docentes investigadores, cuya falta representa otra barrera más en el desarrollo de actividades de investigación entre nuestros estudiantes. Mayta-Tristán y col. reportaron que la falta de apoyo docente se encontraba entre las principales limitaciones para publicar desde el pregrado (6). Por su parte, el vínculo con profesores investigadores ha figurado como el principal factor determinante en las conductas de investigación según algunos estudios (18). Según nuestros resultados, el principal incentivo que podrían recibir los estudiantes de medicina

encuestados para empezar o seguir investigando fue precisamente la oferta de más y mejores mentorías o tutorías.

Incentivos para investigar

Paradójicamente, dicho incentivo podría venir precisamente de la "fuga de cerebros". La diáspora científica puede contribuir al desarrollo del conocimiento y ayudar a acoger a las próximas generaciones de médicos en sus países de origen. Una diáspora bien establecida y conectada puede ayudar en el diseño de colaboraciones nacionales e internacionales (22). Por ejemplo, la Red de Investigación Latinoamericana (LIVEN por sus siglas en inglés) fue establecida por un grupo de profesionales de 6 países de América Latina (Argentina, Chile, Colombia, Brasil, Uruguay y Ecuador) con la única intención de mejorar la investigación a nivel regional (23). Además, la Iniciativa de Investigación Internacional (International Research Initiative) fue establecida en Harvard. Fundada y dirigida por un grupo de médicos-científicos latinoamericanos con el propósito de preparar investigadores que se convertirán en líderes en sus comunidades en un entorno altamente académico. Estas redes de investigación han demostrado ser efectivas, no solo para investigadores con planes de ejercer en el extranjero, sino también para aquellos que aún están en nivel de pregrado y pueden necesitar inspiración y perspectivas diversas para mejorar las prácticas de investigación en su país de origen (24).

En segundo lugar, nuestros estudiantes resaltaron los incentivos financieros, al igual que el 81,9 % de los estudiantes de medicina osteopática de primer año en la Facultad de Medicina Osteopática de la Universidad Marian en Indianápolis, EE.UU (25). La mejor capacitación y herramientas por parte de la universidad dirigidas a la investigación ocuparon el tercer y cuarto lugar. Por su parte, el reconocimiento institucional (26) y el beneficio al momento de aplicar a programas de especialización también han sido reportados en otros estudios (14).

En función de ello, estrategias como coordinar programas de mentoría con médicos investigadores venezolanos en el extranjero,

ofrecer becas o premios basados en la cantidad y calidad de estudios de investigación realizados, crear grupos de investigación, y proporcionar cursos gratuitos centrados en los aspectos más prácticos del proceso de investigación y publicación, podrían hacer una gran diferencia.

El abordaje de estas y otras estrategias es importante para motivar a nuestros estudiantes, no solo en el área de la investigación, sino también en su carrera y profesión en general. Esto cobra una especial importancia en el contexto de la Venezuela actual, donde cada vez más estudiantes de medicina planean salir del país después de su graduación, como lo reporta Bitriaga y col., según los cuales hasta el 81,2 % de los estudiantes de medicina de la Universidad de Carabobo expresaron la intención de migrar (27).

Innumerables oportunidades están en el horizonte, pero es sumamente importante tomar medidas para mejorar la calidad y cantidad de la investigación en Venezuela.

CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona una visión del estado actual del interés en la investigación en una universidad venezolana. En la actualidad, los estudiantes de medicina de la Universidad de Oriente registran una baja participación en actividades de investigación y aún más en la publicación de artículos científicos, siendo el reflejo de una realidad nacional que involucra entre otras cosas la “fuga de cerebros” y una capacitación limitada en los aspectos de la publicación científica. Con estrategias factibles como programas de mentoría, becas, grupos de investigación y cursos prácticos, se podría incentivar a los estudiantes a involucrarse en actividades de investigación que resulten en publicaciones científicas de calidad.

Agradecimientos

A todos los médicos y profesores investigadores que se encuentran en el país por su dedicación y entrega.

Financiamiento

El presente estudio no recibió financiamiento directo de ninguna institución. Los gastos fueron asumidos por los investigadores.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores listados presenta conflicto de interés para declarar.

REFERENCIAS

1. Mass-Hernández LM, Acevedo-Aguilar LM, Lozada-Martínez ID, Osorio-Agudelo LS, Maya-Betancourth JGEM, Paz-Echeverry OA, et al. Undergraduate research in medicine: A summary of the evidence on problems, solutions and outcomes. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;74:103280.
2. Sacristán JA. Clinical research and medical care: Towards effective and complete integration. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:4.
3. Atallah ÁN. Evidence-based medicine. *Sao Paulo Med J*. 2018;136(2):99-100.
4. Ciocca DR, Delgado G. The reality of scientific research in Latin America; an insider's perspective. *Cell Stress Chaperones*. 2017;22(6):847-852.
5. Isaza AMÁ, Suárez HFB, González DC, Ospina LP, Velasco MM, Ocampo MF. Interés de los estudiantes de medicina por la investigación. *CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana*. 2010;15(1):9-13.
6. Mayta-Tristán P, Cartagena-Klein R, Pereyra-Elías R, Portillo A, Rodríguez-Morales AJ. Apreciación de estudiantes de Medicina latinoamericanos sobre la capacitación universitaria en investigación científica. *Rev Méd Chile*. 2013;141(6):716-722.
7. Sánchez-Duque JA, Gómez-González JF, Rodríguez-Morales AJ. Publicación desde el pregrado en Latinoamérica: dificultades y factores asociados en estudiantes de Medicina. *Investig Educ Méd*. 2017;6(22):104-108.
8. World Bank Open Data. World Bank Open Data. Available from: <https://data.worldbank.org>
9. National Institutes of Health (NIH). Impact of NIH Research. Available from: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/impact-nih-research>
10. Wilkes H. Centre for Higher Education Research and Scholarship. 2019. The scientific iceberg. Available from: <https://blogs.imperial.ac.uk/education-research/2019/02/12/the-scientific-iceberg/>

ACTITUDES, EXPERIENCIAS Y PERSPECTIVAS EN INVESTIGACIÓN ELECTIVA

11. Lemarchand G. Latin America, UNESCO. 2015. Available from: https://en.unesco.org/sites/default/files/usr15_latina_america.pdf
12. Page KR, Doocy S, Reyna Ganteaume F, Castro JS, Spiegel P, Beyrer C. Venezuela's public health crisis: A regional emergency. *Lancet*. 2019;393(10177):1254-1260.
13. Requena J, Caputo C, Apitz R, Soyano A, Vargas D. Venezuelan research in health sciences seen from its publications. *Gac Med Caracas*. 2018;126(3):246-265.
14. Muhandiramge J, Vu T, Wallace MJ, Segelov E. The experiences, attitudes and understanding of research amongst medical students at an Australian medical school. *BMC Medical Education*. 2021;21(1):267.
15. Sarzosa N, Araya P, Ruiz M, Araya M, Bienzobas C, Chelebifski S, et al. Participation of Chilean undergraduate medical students in scientific research. *Rev Medica Chile*. 2020;148(12):1825-1832.
16. Alamri Y, Monasterio E, Wilkinson TJ. Factors Predictive of Medical Student Involvement in Research: Results from a New Zealand Institution. *Adv Med Educ Pract*. 2021;12:183-187.
17. Koko A, Ahmed ASM, Mustafa ASM, Elsheikh MNMA. Undergraduate medical research perspective among medical students in the University of Khartoum: A cross-sectional study from Sudan. *Sudan J Med Scienc (SJMS)*. 2020;30:237-248.
18. Ruiz M, Araya P, Chelebifski S, Sarzosau N, Araya M, Bienzobas C, et al. Involvement of medical students in research. Facilitators and constraints. *Rev Méd Chile*. 2021;149(12):1716-1722.
19. Alamri Y. Factors Influencing Decisions to Become Involved in Research: A Study of Pre-clinical Medical Students from New Zealand. *Med Sci Educ*. 2019;29(2):489-492.
20. Cáceres Castellanos G. La importancia de publicar los resultados de Investigación. *Rev Facult Ingen*. 2014;23(37):7-8.
21. Hernández T, Ortiz Gómez Y. La migración de médicos en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(2).
22. Lopez-Verges S, Valiente-Echeverría F, Godoy-Faúndez A, Fernandez Rivas D, Urbani B, Berger JJ, et al. Call to Action: Supporting Latin American Early Career Researchers on the Quest for Sustainable Development in the Region. *Front Res Metr Anal*. 2021;6:657120.
23. Liven Research Network. La historia detrás de LIVEN. 2023. Available from: <https://www.livenresearch.com/about-5>
24. International Research Initiative. Available from: <https://www.irinitiative.com/>
25. Jackson KL, Ogunbekun O, Nick B, Griffin N, Hamby T, Herber J, et al. Addressing Motivations and Barriers to Research Involvement during Medical School among Osteopathic Medical Students in the United States. *Education Sciences*. 2022;12(6):407.
26. Ommering BWC, Wijnen-Meijer M, Dolmans DHJM, Dekker FW, van Blankenstein FM. Promoting positive perceptions of and motivation for research among undergraduate medical students to stimulate future research involvement: A grounded theory study. *BMC Med Educ*. 2020;20(1):204.
27. Lopez Bitriaga AC, Llovera K, Picos V, Tang P M, Pacheco F, Lopez Anez JG. Migratory Intention of the Graduates in the School of Medicine "Dr. Witremundo Torrealba", University of Carabobo. Venezuela. *Comunidad Salud*. 2020;18(2):20-27.

Resistin as a predictive marker for myocardial injury in patients with acute myocardial infarction

La resistina como marcador predictivo de lesión miocárdica en el infarto agudo de miocardio

Cherylia Primadita^{1ab}, Amaliyah T Lopa^{2ac*}, Raehana Samad^{3ad}, Muzakkir^{4def}, Arifin Seweng^{5g},
Andriany Qanitha^{6e}, Uleng Bahrun^{7adf}

SUMMARY

High-sensitivity troponin I (hs-TnI) has recently been used as a reference marker to detect myocardial injury in acute myocardial infarction (AMI). Atherosclerotic plaque is the primary cause of AMI. Resistin plays a role in endothelial injury processes, inflammatory responses, lipid accumulation, progression of atherosclerotic plaque, plaque rupture, and cardiac remodeling after myocardial infarction, suggesting its potential relationship to the extent of myocardial injury. We aimed to assess whether resistin is comparable to hs-TnI in diagnosing acute myocardial injury. This

study used a cross-sectional design conducted from March to May 2024. Resistin levels were measured using the ELISA method. Data were analyzed statistically using the Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney, and Spearman's correlation tests. The total sample included 88 patients with either ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) or non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). The sample group predominantly included men and individuals over 50 years of age. A total of 56 patients had a history of coronary angiography, which revealed severe degrees of stenosis. There was a significant difference in resistin levels between STEMI and NSTEMI patients ($p=0.037$, $p<0.05$), and a positive correlation ($r=0.266$, $p=0.012$) was found between resistin and hs-TnI across all participants. However, no correlation was observed in the subgroup analysis.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.14>

ORCID: 0009-0002-4473-4658¹
ORCID: 0000-0002-4914-3542⁴
ORCID: 0000-0003-0853-7809⁵
ORCID: 0000-0003-2420-0560⁶
ORCID: 0000-0002-8284-5351⁷

^aDepartment of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia.

^bHasanuddin University Medical Research Center, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia.

Recibido: 31 de julio 2024
Aceptado: 5 de agosto 2024

^cDr. Tadjuddin Chalid General Hospital, Makassar 90241, Indonesia
^dDr. Wahidin Sudirohusodo General Teaching Hospital, Makassar 90245, Indonesia.

^eDepartment of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia.

^fHasanuddin University Teaching Hospital, Makassar 90245, Indonesia.

^gDepartment of Biostatistics, Faculty of Public Health, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia.

Corresponding author: Amaliyah T Lopa
E-mail: lialopa_patklin@yahoo.com

Although the correlation with hs-TnI is weak, resistin remains a predictive marker comparable to hs-TnI for detecting myocardial injury in acute myocardial infarction patients.

Keywords: Resistin, myocardial injury, Hs-TnI, acute myocardial infarction.

RESUMEN

Recientemente, la troponina I de alta sensibilidad (hs-TnI) se ha utilizado como marcador de referencia para detectar lesiones miocárdicas en el infarto agudo de miocardio (IAM). La placa aterosclerótica es la causa principal del IAM. La resistina desempeña un papel en los procesos de lesión endotelial, respuestas inflamatorias, acumulación de lípidos, progresión de la placa aterosclerótica, ruptura de la placa y remodelación cardíaca después del infarto de miocardio, lo que sugiere su posible relación con la magnitud de la lesión miocárdica. El objetivo fue evaluar si la resistina es comparable a la hs-TnI en el diagnóstico de lesión miocárdica aguda. Este estudio utilizó un diseño transversal, llevado a cabo de marzo a mayo de 2024. Los niveles de resistina se midieron utilizando el método ELISA. Los datos se analizaron estadísticamente utilizando las pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney y correlación de Spearman. La muestra total incluyó a 88 pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI). El grupo de muestras incluyó predominantemente a hombres y personas mayores de 50 años. Un total de 56 pacientes tenían antecedentes de angiografía coronaria, que reveló grados severos de estenosis. Hubo una diferencia significativa en los niveles de resistina entre los pacientes con STEMI y NSTEMI ($p=0,037$, $p<0,05$), y se encontró una correlación positiva ($r=0,266$, $p=0,012$) entre la resistina y la hs-TnI en todos los participantes. Sin embargo, no se observó correlación en el análisis de subgrupos. Aunque la correlación con hs-TnI es débil, la resistina sigue siendo un marcador predictivo comparable a hs-TnI para detectar lesiones miocárdicas en pacientes con infarto agudo de miocardio.

Palabras clave: Resistina, lesión miocárdica, hs-TnI, infarto agudo de miocardio.

INTRODUCTION

Cardiovascular disease is the leading cause of mortality worldwide. According to data from

the World Health Organization (WHO) in 2019, the three highest causes of death globally are cardiovascular diseases, respiratory diseases, and neonatal conditions (1). Heart disease remains the primary cause of death in Indonesia, as indicated by the 2014-2019 Global Burden of Disease report (2). Indonesian Basic Health Research data from 2018 shows that cardiovascular diseases are increasing annually in Indonesia, with the highest incidence among those aged over 75 years and a higher prevalence in urban areas (3). Data from the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) indicates that deaths caused by ischemic heart disease accounted for 28.3 % of total deaths in Indonesia in 2019 (4). Acute myocardial infarction (AMI) is a major cause of death in developed countries, with the global prevalence of this disease approaching three million people (5).

The onset of myocardial ischemia marks the initial stage in the development of myocardial injury, characterized by an imbalance between oxygen supply and demand in heart muscle cells. Myocardial injury can present with atypical symptoms such as palpitations or cardiac arrest, or it can occur without any symptoms at all (6). Rapid episodes of myocardial ischemia can cause necrosis, resulting in the release and elevation of troponin levels. The affected heart muscle cells can die due to apoptosis (7). Myocardial injury is defined as an increase in cardiac troponin levels, with or without ischemic symptoms (8). AMI is a component of Acute Coronary Syndrome (ACS), which is characterized by ischemic symptoms and elevated cardiac biomarkers. AMI is categorized into two types: ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), which are distinguished based on electrocardiography findings. Non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) is a type of heart attack in which a minor artery of the heart is completely blocked, or a major artery of the heart is partially blocked. It is less serious than a “classic” heart attack, known as an ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). The term AMI is applicable when there is evidence of myocardial injury accompanied by consistent clinical symptoms of ischemia or necrosis (9).

Human resistin is an adipokine, which has been suggested to be an inflammatory marker,

with possible links to atherosclerosis and coronary heart disease. It is expressed in humans by a number of cells, including adipocytes, peripheral blood mononuclear cells, macrophages, and bone marrow cells. Serum resistin concentration has been correlated with risk factors for coronary heart disease, renal dysfunction, and outcomes among stroke patients. Recent studies have drawn attention to the potential role of resistin as a biomarker that can predict mortality in patients with cardiovascular disease, in close connection with the ability of resistin to influence glucose and insulin metabolism, thrombosis, angiogenesis, and smooth muscle cell dysfunction, but as a factor regulating expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) on endothelial cells, and as a marker of inflammation that can predict survival in critically ill patients (10,11). There is evidence that resistin levels are positively correlated with cardiac troponin I, particularly during the acute period of STEMI, making resistin beneficial for predicting myocardial infarction size and prognosis in patients with ACS (12). Other studies indicate that increases in resistin and troponin I are associated with decreased left ventricular ejection fraction (LVEF) and the incidence of systolic heart failure in patients with STEMI (13,14). Research on resistin in the cardiovascular field is compelling. Resistin plays multiple roles in endothelial injury, inflammatory response, and lipid accumulation, influencing the progression of atherosclerotic plaque and cardiac remodeling after myocardial infarction. Therefore, understanding the relationship between resistin and myocardial injury is particularly interesting.

METHODS

This research is an observational study with a cross-sectional design. The study population comprised 88 patients clinically diagnosed with STEMI (n=47) or NSTEMI (n=41). The inclusion criteria for this study were patients diagnosed with STEMI and NSTEMI by cardiologists at the Makassar Cardiac Center, Dr. Wahidin Sudirohusodo General Teaching Hospital, from March to May 2024. Exclusion criteria included subjects with diabetes mellitus, acute and/or chronic kidney disorders, sepsis,

rheumatoid arthritis, and malignancy. Lipemic, icteric, or hemolyzed serum samples that could not be re-sampled were excluded. The serum resistin levels were quantified at the Hasanuddin University Medical Research Center using the ELISA method.

Data Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 24.0. Data are presented as numbers and frequencies for categorical variables. Statistical analyses were performed using the Mann-Whitney Test or Spearman-Correlation tests. The level of significance (p-value) used was $p < 0.05$.

Ethical consideration

The Ethical Board Committee for Health Research, Faculty of Medicine, Hasanuddin University approved this study under assignment letter no. 120/UN4.6.4.5.31/PP36/2024. Written informed consent was obtained from all participants.

RESULTS

Of the 88 patients with AMI, 47 (53.4 %) were diagnosed with STEMI and 41 (46.6 %) with NSTEMI. Table 1 presents the baseline characteristics of the study participants. The table shows that most patients who experienced AMI were male (81.8 %). The incidence of AMI most often occurs in individuals aged over 50 years (71.6 %). More than half of the patients with AMI had a history of hypertension (59.1 %) and smoking (54.5 %). Additionally, coronary angiography revealed severe stenosis in 55.7 % of the patients.

Table 2 shows that resistin levels were significantly higher in STEMI compared to NSTEMI patients ($p=0.037$). Similarly, high-sensitivity troponin I levels in this study demonstrated a significantly higher difference in STEMI compared to the NSTEMI group ($p < 0.0001$).

RESISTIN AS A PREDICTIVE MARKER FOR MYOCARDIAL INJURY

Table 1. Baseline Characteristic of Study Participants (n=88)

Variables	n (%)	Mean ± SD
STEMI	47 (53.4)	57.7 ± 11.6
NSTEMI	41 (46.5)	
Male	72 (81.8)	
• STEMI	39	
• NSTEMI	33	
Female	16 (18.2)	
• STEMI	8	
• NSTEMI	8	
Age		
≤ 50 years old	25 (28.4)	
• STEMI	16	
• NSTEMI	9	
> 50 years old	63 (71.6)	
• STEMI	31	
• NSTEMI	32	
Hypertension	52(59.1)	
Smoking	48(54.5)	
Severe Stenosis (CA)	49 (55.7)	

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction, SD: Standard Deviation, CA: Coronary Angiography

Table 3. Correlation between Resistin and hs-TnI in AMI patients

Parameters	n	r	p-value
Total			
Resistin (pg/mL)	88	0.266	0.012*
Hs-TnI (ng/L)			
NSTEMI			
Resistin (pg/mL)	41	0.186	0.244
Hs-TnI (ng/L)			
STEMI			
Resistin (pg/mL)	47	0.087	0.560
Hs-TnI (ng/L)			

*p<0.05. Analyses using Spearman's Correlation test, r = Correlation coefficient.

Table 2. Comparisons of Resistin and hs-TropI I in the STEMI and NSTEMI

Parameters	Median	Min-max	p-value
Resistin (pg/mL)			
STEMI	1 962.8	603.8 – 88 381.8	0.037*
NSTEMI	1 595.5	571.1 – 59 852.7	
High-Sensitivity Troponin I (ng/L)			
STEMI	44 303.4	60.9 – 50 000.0	<0.0001*
NSTEMI	888.1	50.1 – 50 000.0	

*p<0.05. Analyses using the Mann-Whitney test.

STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI: non-ST segment elevation myocardial infarction, Min-max = Minimum-Maximum

Table 3 shows the correlation between resistin and hs-TnI in AMI patients. We found a significant (p = 0.012), although weak, positive correlation (r = 0.266) between resistin levels and hs-TnI in all AMI patients, as illustrated in Figure 1. However, in the subgroup analysis, there was no significant correlation within each group (p>0.05).

DISCUSSION

This study found that most AMI patients were male in both STEMI and NSTEMI groups. This finding aligns with previous studies on AMI patients (15,16). Gender is a risk factor for AMI, linked to the pathomechanism of atherosclerosis

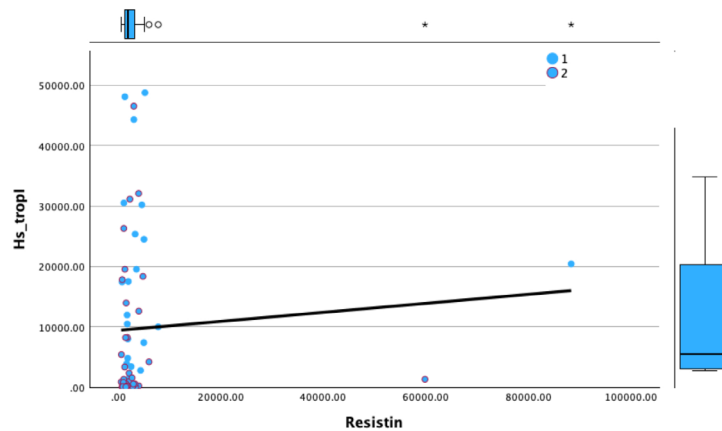


Figure 1. Correlation between Resistin and hs-TnI in AMI patients.

and the role of estrogen. While estrogen is traditionally considered to have a protective effect on the heart, androgens also play a role in cardiovascular disease. Elevated testosterone levels are associated with increased HDL levels and decreased levels of oxidized LDL, total cholesterol, and triglycerides. Consequently, a decrease in testosterone levels may increase the risk of cardiovascular events (17,18).

Age over 50 years is associated with a higher risk of developing AMI compared to younger individuals. Aging is a significant risk factor for cardiovascular disease, primarily due to its relationship with oxidative stress, which leads to myocardial damage and cellular degeneration. As individuals age, the incidence of heart muscle cell degeneration increases (19). A meta-analysis has shown that the prevalence of AMI is notably higher in patients over 60 years old (20). This study's findings are consistent with this pattern, as shown in Table 1. Older age often coincides with additional risk factors that contribute to a higher incidence of AMI. This is in line with the results of Rashid et al., who showed in 100 consented patients with diagnosed STEMI and NSTEMI in the age range 40 to 70 years, that AMI is more prevalent in males aged > 50 years, where most patients are non-smokers but hypertensive (16).

In the present study population, more than half of the participants had hypertension and were smokers. Hypertension is a well-known risk

factor for AMI due to its chronic damaging effects on the endothelial cells of coronary vessels. This damage leads to inflammation, atherosclerosis, and plaque formation in the blood vessels. Smoking also has toxic and pro-inflammatory effects, exacerbating cardiovascular risk (19). Coronary angiography, an invasive procedure, provides detailed information on the presence and severity of coronary artery disease. Stenosis of more than 50 % in diameter or a reduction of more than 75 % in the cross-sectional area can result in chest pain. The severity of stenosis is categorized based on the percentage of luminal diameter reduction: mild (30 % - 40 %), moderate (50 % - 70 %), and severe (greater than 70 %) (21). In this study, 56 % of participants exhibited severe coronary stenosis.

Our study found that resistin levels were significantly higher in STEMI patients compared to those with NSTEMI. Additionally, resistin levels were generally higher in male patients with STEMI. This finding aligns with several studies indicating that men experience a higher incidence of STEMI and exhibit elevated resistin levels compared to NSTEMI patients. This association is likely related to risk factors such as hypertension and smoking, which are more prevalent among male patients. Furthermore, it was shown that the levels of resistin and cardiac biomarkers cardiac troponin T (cTnT) and cardiac troponin I (cTnI) were significantly raised in STEMI patients as compared to NSTEMI

patients (16). The significant difference in resistin levels between STEMI and NSTEMI groups can be attributed to resistin's role as a pro-inflammatory agent. In STEMI, total occlusion caused by atherosclerotic plaque is accelerated by inflammation, which contributes to the higher resistin levels observed. It was suggested that resistin could stimulate endothelial cells and encourage the process of inflammation via chemokines and cytokines, thus accelerating the dysfunction of endothelium, in addition to the blockade of the expression of endothelial nitric oxide and increasing the production of superoxide anion in endothelial cells, which declines the relaxation of the endothelial-dependent vascular system and altered the process of relaxation and contraction in vessels of the heart (16).

Resistin is a 12 kDa (kiloDalton) protein primarily secreted from macrophages, monocytes, and adipocytes. Resistin is thought to be involved in metabolic signals that lead to inflammation and atherosclerosis (23). This pro-inflammatory adipocytokine, predominantly secreted by macrophages, plays a role in regulating the expression of other pro-inflammatory cytokines, including Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β), and monocyte chemoattractant protein-1, through the Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling mechanism, resulting in an inflammatory process (14). Resistin is associated with various functions in the process of endothelial injury, inflammatory response, and lipid accumulation. Specifically, it exacerbates atherosclerotic plaque vulnerability, plaque rupture, and cardiac remodeling after myocardial infarction (24).

Resistin levels increase significantly within the first 24 hours of disease onset and persist for one week. Thus, resistin levels can serve as a predictor of myocardial injury and are related to disease severity (16,25). The correlation between coronary artery disease and resistin levels shows a gradual increase, influenced by the number of segments or arteries experiencing stenosis. Resistin is thought to act as a pro-inflammatory agent, increasing inflammation in blood vessels and playing a role in smooth muscle cell proliferation and angiogenesis. This process results in endothelial dysfunction, vasorelaxation, increased thrombosis, increased membrane

permeability, and increased cell adhesion, ultimately contributing to atherosclerosis (16).

Resistin levels are higher in unstable atherosclerotic plaques compared to stable plaques and are associated with more than 50 % stenosis in coronary arteries (24,26). Unstable angina plaques are characterized by cap infiltration, inflammation, protruding necrotic cores, extensive hemorrhage, thrombi, and plaque rupture. While several biomarkers are available for coronary heart disease, resistin stands out due to its unique mechanism of action. It directly influences vascular endothelial injury, foam macrophage formation, and smooth muscle cell proliferation, making it a valuable biomarker with significant sensitivity and specificity (24).

Elevated high-sensitivity troponin I (hs-TnI) levels are a crucial biomarker for assessing myocardial damage and detecting early myocardial cell injury (27). This study supports the notion that STEMI is associated with a greater extent of myocardial injury compared to NSTEMI, as demonstrated by significantly higher hs-TnI levels in STEMI patients. This finding aligns with previous research, which reported higher average hs-TnI levels in STEMI than in NSTEMI (14). Research involving 92 patients with STEMI found a significant positive correlation between serum resistin levels and hs-TnI (28). In line with this, our study found a significant, although weak, positive correlation between resistin levels and hs-TnI in all AMI patients. However, the significance of the correlation between hs-TnI and resistin disappeared in the subgroup analysis. This may be due to potential variations or lack of clinical relevance in different patient groups, possible confounding factors or interactions with other variables, or smaller subgroup sizes leading to wider confidence intervals, affecting statistical significance.

This study showed no significant correlation between patients with resistin and hs-TnI levels in STEMI ($p=0.224$) or NSTEMI ($p=0.560$). These findings contrast with previous research, which reported a significant positive correlation between resistin and hs-TnI levels in STEMI patients (16), and in a study in AMI patients where serum resistin is positively correlated with cardiac troponin I, suggesting that values

of serum resistin during the acute period of STEMI are valuable for predicting the size of myocardial infarction and prognosis in patients with ACS (12). Despite high hs-TnI levels, some patients exhibited low resistin levels, potentially due to treatments administered before hospital admission. Conversely, high resistin levels were noted in patients with relatively low hs-TnI levels. This discrepancy might be influenced by Toll-like receptor 4 (TLR4) binding to resistin, which is associated with innate and adaptive immune responses stimulated by lipopolysaccharides and may not have been detected in these patients (24).

CONCLUSIONS

Despite the weak positive correlation with hs-TnI, resistin is a predictive marker comparable to hs-TnI for detecting myocardial injury in patients with acute myocardial infarction.

ABBREVIATIONS

ACS:	Acute Coronary Syndrome
AMI:	Acute Myocardial Infarction
ECG:	Electrocardiography
ELISA:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HDL:	High-Density Lipoprotein
Hs-TnI:	High-Sensitivity Troponin I
IL-1 β :	Interleukin-1 β
IL-6:	Interleukin-6
kDa:	kilo Dalton
LDL:	Low-Density Lipoprotein
LVEF:	Left ventricular ejection fraction
NF-KB:	Nuclear Factor Kappa B
NSTEMI:	Non-ST segment elevation myocardial infarction
STEMI:	ST-segment elevation myocardial infarction
TLR:	Toll-like receptor 4
TNF- α :	Tumor Necrosis Factor-alpha

DECLARATION

Acknowledgments

We want to extend our sincere gratitude to all the participants in our study for generously sharing their time, experiences, and insights. Their willingness to engage with our research was crucial to the success of this project, and we are deeply thankful for their participation. We also wish to express our appreciation to the Hasanuddin University Medical Research Centre (HUM-RC) for their support in providing the necessary equipment and facilities for examining research samples.

Author's contribution

Conceptualization: CP,ATL,RS; Methodology: CP, ATL, RS; Formal analysis and investigation: CP, AQ; Writing-original draft: CP; Writing, review, and editing: AQ; Resources and supervision: ATL, RS, AS, MZ, UB; Validation: ATL, RS, AS, MZ, UB. The authors read and approved the final manuscript.

Funding

The authors have not declared a specific grant from any public, commercial, or not-for-profit funding agency.

Availability of Data and materials

Applicable upon request

Ethics approval and consent to participate

This research was approved by The Health Research Ethics Committee, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Based on a letter of recommendation number: 120/UN4.6.4.5.31/PP36/2024

Consent for publication

Not Applicable

Competing interest

The authors state that no potential conflicts of interest exist in this work, authorship, or publication.

REFERENCES

- World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2023. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/theme-details/GHO/mortality-and-global-health-estimates>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* (London, England). 2020;396(10258):1204-1222.
- Riskesdas Kementrian Kesehatan RI. Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2018.
- Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil. HK.01.07/MENKES/1419/2023 Indonesia: Kementerian Kesehatan RI; 2023;1-79.
- Mechanic OJ, Gavin M, Grossman SA. Acute Myocardial Infarction - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459269/>
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018;138(20):e618-651.
- Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic to Translational Science*. 2017;2(2):105-114.
- Park J, Lee JH. Myocardial injury in noncardiac surgery. *Korean J Anesthesiology*. 2022;75(1):4-11.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Soc. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177.
- Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300(3):674-678.
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 300(2):472-476.
- Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pakistan J Medical Sciences*. 2019;35(3):641-646.
- Wasyanto T, Febrilia L. Association between Resistin and High Sensitive Troponin I in ST Elevation Myocardial Infarction and Systolic Heart Failure. *Indonesian J Med*. 2020;5(1):1-9.
- Scărlătescu AI, Micheu MM, Popa-Fotea N, Pascal AM, Mihail AM, Petre I, et al. IL-6, IL-1RA and Resistin as Predictors of Left Ventricular Remodelling and Major Adverse Cardiac Events in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction. *Diagnostics* (Basel, Switzerland). 2022;12(2):226.
- Isiksacan N, Biyik I, Opan S, Caglar FNT, Erturk M, Yazan S, et al. Effect of age and gender differences on high-sensitive troponin T measurement in the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Lab Med*. 2019;43(1):35-40.
- Rashid S, Anver Qureshi J, Khurshid R, Ashraf H, Rasheed S, Faryal U. Role of Resistin with Endothelium Dysfunction in STEMI and NSTEMI Patients and Its Correlation with Cardiac Markers Troponins. *International J Clin Experimen Med Scienc*. 2021;7(5):152.
- Stehli J, Duffy SJ, Burgess S, Kuhn L, Gulati M, Chow C, et al. Sex Disparities in Myocardial Infarction: Biology or Bias? *Heart, Lung & Circulation*. 2021;30(1):18-26.
- Liu W, Tang Q, Jin J, Zhu T, Dai Y, Shi Y. Sex differences in cardiovascular risk factors for myocardial infarction. *Herz*. 2021;46(Suppl 1):115-122.
- Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovascular Develop Dis*. 2019;6(2):1-18.
- Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, et al. The global prevalence of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23(1):1-12.
- JKHCAF. Radiopaedia.org. 2024. Coronary artery disease | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/coronary-artery-disease>
- Lichtman JH, Leifheit EC, Safdar B, Bao H, Krumhoiz HM, Lorenze NP, et al. Sex Differences in the Presentation and Perception of Symptoms among Young Patients with Myocardial Infarction: Evidence

- from the Virgo Study. *Physiology & Behavior*. 2018;176(5):139-148.
23. Tripathi D, Kant S, Pandey S, Ehtesham NZ. Resistin in metabolism, inflammation, and disease. *The FEBS J*. 2020;287(15):3141-3149.
 24. Zhou L, Li JY, He PP, Yu XH, Tang CK. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis. *Clin Chimica Acta*. 2021;512:84-91.
 25. Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2008;72(8):1249-1253.
 26. Parreno E, Palomares C, Martinez M, Ballester R, Martinez L, Fornovi A. Resistin and Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Dis Diag*. 2018;06(04):4-7.
 27. Lee KK, Noaman A, Vaswani A, Gibbins M, Griffiths M, Chapman AR, et al. Prevalence, Determinants, and Clinical Associations of High-Sensitivity Cardiac Troponin in Patients Attending Emergency Departments. *Am J Med* 2019;132(1):110.e8-110.e21.
 28. Zhu Y, Hu C, Du Y, Liu Y, Liu J, Zhang J, et al. Significant association between serum resistin and hypersensitive troponin I levels in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction. *Research Square*. 2019:1-17.

Cambios en la fisiología pulmonar y la ventilación mecánica en pacientes obesos con COVID-19. Revisión Bibliográfica

Changes in Pulmonary Physiology and Mechanical Ventilation in Obese Patients with COVID-19. Bibliographic Review

Wilmer Arley Criollo López¹, Jhoselin Daniela Castillo Martínez²

RESUMEN

Estudios recientes indican que la obesidad podría ser un factor de riesgo para la infección del coronavirus (COVID-19). Durante el brote se presentó una alta tasa de muertes en obesos al momento de ser soportados con ventilación mecánica. El objetivo de esta revisión bibliográfica es identificar el predominio de los diversos cambios a nivel pulmonar en la población de obesos con COVID-19 sometidos a ventilación mecánica. Se realizó una búsqueda en las bases de datos incluidas Scielo, PubMed, Google Scholar, Elsevier, Springerlink y ScienceDirect. El algoritmo de búsqueda incluyó todas las combinaciones posibles de las palabras claves. Los resultados demostraron que el obeso con COVID-19 presenta un estado proinflamatorio que altera la respuesta inmune, lo que conlleva a presentar mayor susceptibilidad y depósito del virus que genera

lesión pulmonar grave, insuficiencia respiratoria y aumento del trabajo respiratorio, por lo tanto, una mayor probabilidad de necesitar ventilación mecánica con modos y parámetros exactos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, obesidad, respiración artificial, pandemia.

SUMMARY

Recent studies indicate that obesity could be a risk factor for coronavirus infection (COVID-19). During the outbreak, a high number of deaths occurred in obese patients when they were supported with mechanical ventilation. This literature review aims to identify the prevalence of various pulmonary changes in mechanical ventilation in the obese COVID-19 population. A search was performed in the databases, including Scielo, PubMed, Google Scholar, Elsevier, Springerlink, and ScienceDirect. The search algorithm included all possible combinations of keywords. The results showed that obese patients with COVID-19 present a pro-inflammatory state that alters the immune

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.15>

ORCID: 0000-0003-4478-91571¹

ORCID: 0009-0004-6957-21432²

¹Docente Facultad de Salud, Grupo de Investigación Fisioter, Fundación Universitaria María Cano, Cali – Colombia. Magister en Educación, Especialista en Fisioterapia Cardiopulmonar. E-mail: wilmerarleycriollolopez@fumc.edu.co

²Facultad de Salud, Fundación Universitaria María Cano, Cali – Colombia. Fisioterapeuta. E-mail: jhoselyndanielac@gmail.com

Autor de correspondencia: Wilmer Arley Criollo López. E-mail: wilmer6520@gmail.com
Dirección: Carrera 66 #9-119.

Recibido: 4 de enero 2024

Aceptado: 6 de junio 2024

response, leading to increased susceptibility and deposition of the virus that generates severe lung injury, respiratory failure and increased work of breathing, therefore, a greater likelihood of needing mechanical ventilation with exact modes and parameters.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, obesity, artificial respiration, pandemic.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19), se presentó a finales de noviembre de 2019, cerca del mercado de Huanan, en Wuhan, provincia de Hubei (China) y se describe como el primer caso de neumonía por un nuevo coronavirus, del género beta, que infectan habitualmente el tracto respiratorio superior de humanos y que producen un cuadro clínico habitual de catarro, similar a la gripe, pero dada la exacerbación de la enfermedad puede llegar a afectar otros órganos. Esta enfermedad infecciosa tiene un alto índice de propagación y a la fecha de 2 de agosto de 2023, se han registrado en el mundo alrededor de 769 millones de casos de coronavirus (SARS-CoV-2) y que ha impactado aproximadamente a 205 países, donde el índice de mortalidad es significativamente preocupante, constituyendo una contingencia sanitaria a nivel mundial, siendo que a la fecha de 8 de agosto de 2023 se habían contabilizado aproximadamente siete millones de muertes debidas al virus, de las cuales 5 272 ocurrieron en China, lugar en el que se originó el virus (1).

En el año 2020 exactamente en el mes de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó el brote epidémico debido a la infección causada por el COVID-19 extendido en diferentes países. Los rasgos distintivos clínicos, epidemiológicos y dificultades de los infectados con COVID-19 en una etapa inicial han sido claramente reportadas, las secuelas en un período largo de la enfermedad infecciosa pueden traer consigo un deterioro a nivel pulmonar y además de esto puede causar alteraciones en diferentes órganos como en el caso del corazón, los riñones, la piel e incluso el cerebro. En inicios del séptimo mes del año 2021, aproximadamente 191 millones de individuos estaban infectados por el COVID-19 a una magnitud mundial y

el virus seguía propagándose en varios países. El promedio de la persistencia de los síntomas en el ciclo inicial de la infección es de 5 a 11 días aproximadamente. No obstante, se logró identificar que el 15 % de la población contagiada por el virus manifestaban una sintomatología que permanecía por semanas o incluso meses posteriores a la infección. La sintomatología reportada después de la etapa inicial es muy irregular y puede incluir sensación de ahogo, fatiga muscular, dolor en región torácica, taquicardia, problemas gastrointestinales, a nivel psicológico puede presentarse confusión mental, ansiedad y depresión, entre otra sintomatología asociada a la infección (2).

Es preciso tener presente, que uno de los principales riesgos de la exposición al virus COVID-19 es la aparición de comorbilidades como la obesidad, ya que al ser obesos existe mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad más grave por el COVID-19. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la obesidad y el sobrepeso como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Actualmente, de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades de la OMS, la obesidad se define como el anormal o excesivo almacenamiento de grasa, secundario a diferentes causas, incluyendo desbalance energético, fármacos y patología genética. La Federación Mundial de Obesidad (*World Obesity Federation* [WOF]) la ha definido como una enfermedad crónica, recurrente y progresiva, enfatizando en la necesidad de acción inmediata para la prevención y control de esta. La morbilidad asociada al sobrepeso y la obesidad incluyen, además de la diabetes tipo 2, dislipemia, hipertensión, enfermedad coronaria y cerebrovascular, colelitiasis, osteoartritis, insuficiencia cardíaca, alteraciones menstruales, esterilidad y alteraciones psicológicas. Además de estas complicaciones, los individuos obesos presentan una mayor susceptibilidad a padecer algunos tipos de cáncer e infecciones, tienen mayor riesgo de bacteriemia y un mayor tiempo de cicatrización de las heridas tras una intervención quirúrgica. Todo ello indica que la obesidad ejerce unos efectos negativos sobre los componentes del sistema inmune y su funcionalidad. Se estima que una persona presenta obesidad cuando su índice de masa corporal es $>30 \text{ kg/m}^2$, y se clasifican

tres categorías de obesidad: la obesidad grado I (IMC entre 30 y 34,9 kg/m²), obesidad grado II (IMC entre 35 y 39,9 kg/m²) y obesidad grado III (IMC ≥ 40 kg/m²) (3).

La evidencia muestra que la obesidad es un factor de mayor amenaza para la hospitalización, la entrada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ventilación mecánica y la evolución de implicaciones graves que pueden llevar incluso a la muerte. Ahora bien, la Federación Mundial de Obesidad, sugiere que los servicios sanitarios no están acondicionados para ocuparse de una alta cantidad de pacientes con obesidad que presenten COVID-19, ya que podrían padecer complicaciones clínicas durante procesos como la intubación, realización de imágenes de diagnóstico, posicionamiento y transporte (3).

Esta problemática en la actualidad no constituye un acontecimiento relevante de salud pública; sin embargo, el virus sigue siendo una amenaza activa en el ámbito internacional. Durante el brote de la enfermedad por coronavirus, la población con exceso de peso fue intubada y ventilada, presentando una alta mortalidad en muchos casos. La trascendencia de la hipoxemia y la alta tasa de defunción notificada en pacientes con este virus que necesitaron intubación temprana han llevado al personal de salud a adoptar estrategias de reclutamiento pulmonar para mejorar la oxigenación, el intercambio de gases y, potencialmente, los resultados clínicos. La posición decúbito prono es un método de reclutamiento pulmonar establecido y de uso común para pacientes intubados con COVID-19, con beneficios en la evolución del paciente. Durante la pandemia, se extendió la implementación de la posición decúbito prono tanto en pacientes intubados como no intubados. En algunos pacientes, se utilizó esta estrategia para evitar la intubación y aliviar la carga en las UCI durante el brote de la infección (4).

El alto índice de población con exceso de peso que durante la pandemia fue intubada y ventilada, presentó diferencias con la población no obesa. Por eso, el interés de este estudio es analizar los cambios pulmonares en estos pacientes con ventilación mecánica y sus posibles complicaciones, distinguiendo el

lazo entre la obesidad y las indisposiciones respiratorias. La obesidad se relaciona con algunas enfermedades respiratorias como la inflamación y/o estrechamiento de las vías respiratorias, la apnea obstructiva del sueño, la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA), lo que hace que sea oportuno reconocer una relación directa entre las manifestaciones del COVID-19 y la obesidad. Este estudio presenta un valor agregado ya que complementa las investigaciones actuales sobre la relación entre los cambios a nivel pulmonar del obeso con COVID-19 y cómo estos deben ser ventilados teniendo en cuenta la ventilación mecánica protectora (5). Por ello, mediante esta revisión bibliográfica se pretende describir los diversos cambios en la fisiología pulmonar y el uso de la ventilación mecánica invasiva en pacientes obesos con COVID-19.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una revisión bibliográfica para identificar el impacto de los diversos cambios en la fisiología pulmonar y la respiración artificial en la población de obesos con COVID-19. El algoritmo de búsqueda incluyó todas las combinaciones posibles de las siguientes palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, Obesidad, Respiración artificial, Pandemia. Se realizó búsqueda en bases de datos como Scielo, PubMed, Springerlink, Elsevier, Science Direct, Google Scholar. Fueron tomados en cuenta artículos en inglés y español lo que permitió obtener datos importantes y relevantes para su elaboración, se incluyeron estudios observacionales, estudios descriptivo-retrospectivos, metaanálisis, revisiones literarias, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas, publicados entre el año 2020 y 2023. Se excluyeron estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Se consideró el análisis de aquellas publicaciones que cumplan con los criterios de selección e inclusión y condiciones de calidad evidenciados mediante su lectura exhaustiva y dirigida.

RESULTADOS

Del total de 1 196 artículos publicados desde 2020 a 2023 en revistas internacionales y nacionales, se excluyeron 1 146 de acuerdo con título y resumen que no se enfocaban en ventilación mecánica y estrategias ventilatorias

en obesos con COVID-19, posteriormente se excluyeron todos aquellos artículos, en total 6 que no correspondían a obesidad o COVID-19, con datos incompletos sobre fisiología y manejo se excluyeron 7, así como duplicados se excluyeron 2. Finalmente se obtuvieron 31 artículos que cumplían lo requerido (Figura 1).

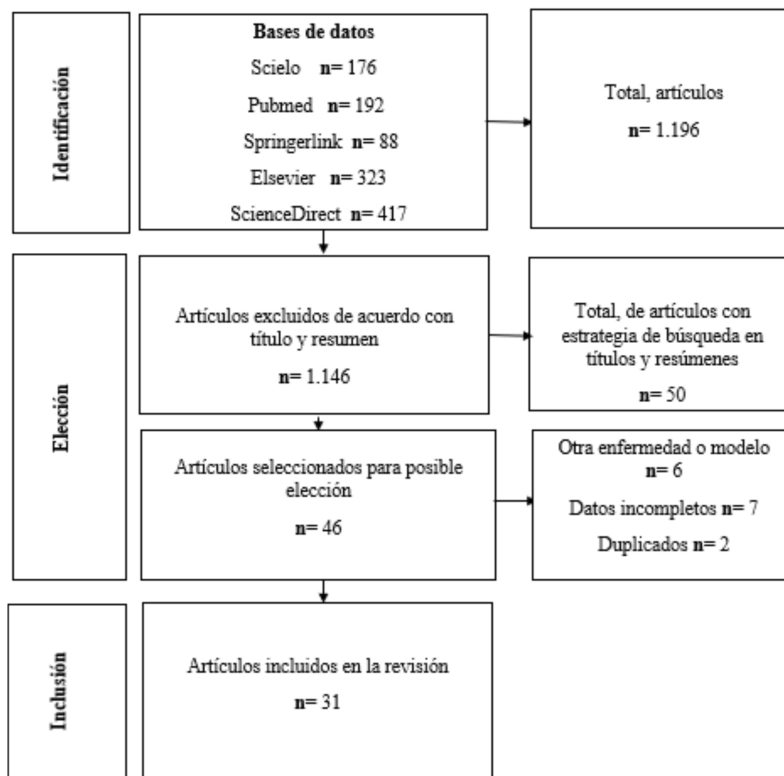


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda PRISMA.

Cambios en la fisiología pulmonar del paciente obeso con COVID-19

El exceso de grasa a nivel somático se convierte en un factor de riesgo para aquellos que presentan COVID-19. La obesidad como enfermedad implica un estado proinflamatorio que produce una desregulación del sistema inmunológico ya que el tejido adiposo ocasiona una inflamación crónica lo que agrava el cuadro inflamatorio por COVID-19. Dentro de la

inmunidad innata los adipocitos hipertróficos reclutan macrófagos polarizados que inducen una inflamación sistémica de bajo grado a través de la producción de cantidades excesivas de citoquinas inflamatorias, de las cuales IL-6, TNF- α , IL-1, IL-10 y MCP-1 son los más importantes. Los altos niveles de citoquinas secretadas por las células grasas hipertróficas en el torrente sanguíneo contrarrestan la terminación de la respuesta inmunitaria antiviral en los pulmones y, por lo tanto, promueven a esa tormenta de citoquinas

en la infección por SARS-CoV-2 con una mayor severidad de la enfermedad. La inflamación está asociada a con un ligero incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), miembro de un grupo de otras citoquinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria, y la interleucina-6 (IL-6) secretada especialmente por los macrófagos células T, tejido endotelial y los fibroblastos, también se relaciona con una mayor gravedad de la infección. Esta elevación de citoquinas genera una alteración en la regulación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa, lo que hace a nivel inmunitario, en aquellos con obesidad, pueda conllevarlos a presentar mayor susceptibilidad a la infección. En quienes padecen de obesidad y contagio por coronavirus, la respuesta negativa de los linfocitos T y linfocitopenia secundaria a la infección y la muerte celular inducida por COVID-19, favorecen aumento del daño a nivel pulmonar generando mayor lesión. En estas circunstancias, la existencia de una elevada cantidad de macrófagos contribuye a la excreción de citoquinas inflamatorias, lo que se asocia con falla multiorgánica por la infección por COVID-19 (6).

De igual forma, este estado proinflamatorio puede generar cambios significativos en la fisiología pulmonar del paciente, los cuales dependen del tipo de obesidad según el Índice de Masa Corporal (IMC) y de la zona donde hay mayor porcentaje de tejido adiposo corporal. El obeso *per se* es un paciente que ya tiene complicaciones de tipo metabólico, además de un proceso inflamatorio crónico, desarrolla un incremento en el consumo de oxígeno en comparación con una persona no obesa. Los volúmenes a nivel intratorácico se reducen debido al incremento del músculo cardíaco, la disminución de la elasticidad torácica por el incremento del panículo adiposo circundante y el aumento de la presión intraabdominal que disminuyen la complianza total en 35 %. El aumento de tejido adiposo alrededor del tórax y abdomen pueden provocar una restricción de la respiración a nivel visceral o abdominal, lo cual puede estar asociado a un aumento de la presión arterial, hiperinsulemia, concentración excesiva de azúcar en la sangre y dislipidemia. A nivel general, hay una alteración del volumen sanguíneo y la función del corazón. Dichas

modificaciones pueden limitar la capacidad para adaptarse en diferentes situaciones, como en el caso de los pacientes críticos, e incluir inflamación, desequilibrio en la producción de especies reactivas de oxígeno, y variaciones en la función endotelial y adipocitocinas, entre otros (7).

Se ha demostrado que la vía de entrada para el virus SARS-CoV-2 es la proteína transmembranal la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2). El virus SARS-CoV-2, como otros coronavirus, se introduce en las células pulmonares acoplándose a la ECA2 que forma parte importante del Sistema Renina Aldosterona. Esta enzima, se expresa en diversos tejidos humanos y tiene como función principal mantener el equilibrio entre los efectos vasoconstrictores, proinflamatorios, proliferativos, profibróticos y oxidantes de este sistema y sus antagónicos, mediante la degradación y disminución de la producción de angiotensina II y la formación de angiotensina 1-7. Estos receptores ECA2 se encuentran presentes en los riñones, las arterias, el corazón, los adipocitos, los ovarios, el sistema nervioso central y periférico, y en los pulmones, donde su concentración es mucho más alta. Por lo tanto, los pulmones constituyen el órgano principal de infección por COVID-19. El tejido adiposo contiene cantidades grandes de ECA2, por lo que se espera encontrarlos en mayor cantidad en las personas obesas. Al tener mayor cantidad de estos receptores, es mayor el área de ingreso que tendrá el patógeno (8), pero no se dispone de evidencia específica de que la infección llegue al tejido adiposo por SARS-CoV-2. Por lo tanto, hay indicios que sugieren que la grasa intratorácica, perirrenal, epicárdica y mesentérica, al contener ECA2, sirva como reserva, acopio y propagación del virus SARS-CoV-2. Diversos estudios han identificado que esta reserva y depósito pueden conllevar a la presencia de mayor carga viral, lo que sucede en el caso de los obesos y puede resultar en un tiempo de diseminación prolongado. El acúmulo de adipocitos conlleva otras complicaciones médicas ya mencionadas anteriormente e incluso un estado de hipercoagulabilidad y trombosis, que determina una peor evolución del paciente contagiado por esta infección. Por lo tanto, los obesos tienden a tener mayores dificultades durante el proceso de ventilación, ya que se

ve reflejado en una mayor resistencia al flujo aéreo, menor expansión del volumen pulmonar y dificultades de movilización de la caja torácica, diafragma y músculos intercostales, lo que provoca hipoventilación, afectación de las arterias pulmonares y pausas respiratorias durante el sueño (6). De igual forma, la obesidad puede provocar modificaciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha demostrado que en aquellos pacientes con COVID-19 que tenían niveles elevados de angiotensina II hubo una correlación con la gravedad de la lesión pulmonar. Los valores incrementados de angiotensina II en el pulmón pueden inducir vasoconstricción local que conduce a un desajuste de ventilación/perfusión e hipoxemia, así como a inflamación y daño oxidativo, lo que promueve una lesión pulmonar aguda. Por ende, el incremento de la angiotensina II en pacientes con obesidad pueden exacerbar el aumento del nivel de angiotensina II inducido por COVID-19, lo que lleva a una lesión pulmonar más grave (8).

La obesidad como factor de riesgo ante el COVID-19 puede causar insuficiencia respiratoria, ya que por sí sola induce un aumento en la carga de trabajo respiratorio y, por lo tanto, una mayor probabilidad de necesidad de ventilación mecánica. También puede provocar una marcada debilidad en las fibras musculares que participan en la respiración y un decrecimiento de la compliance respiratoria (9). En efecto, la obesidad podría afectar el sistema respiratorio de diferentes formas debido a los depósitos de adiposidad en el mediastino y el abdomen. Estudios previos han confirmado que el sobrepeso genera riesgo para muchas enfermedades del sistema respiratorio, como el estrechamiento e inflamación de los músculos que rodean las vías respiratorias, provocando una disminución de la elasticidad y expansión del tórax, así como, la poca fuerza de los músculos respiratorios y la movilidad limitada del diafragma predisponen a estos individuos a una menor distensibilidad de la caja torácica con un bajo volumen de reserva espiratorio. La obesidad se asocia con una oposición superior de la vía aérea, alteración del intercambio gaseoso, atrapamiento posicional de gases y disfunción del surfactante. Estos cambios funcionales y fisiológicos predisponen a los obesos con COVID-19 a neumonía asociada a hipoventilación, hipertensión arterial pulmonar

y estrés cardíaco. Además, los pacientes obesos requieren un mayor consumo de oxígeno, por lo tanto, una mayor necesidad de oxígeno, donde la hipoxia en pacientes obesos podría conducir a la exacerbación de otros problemas respiratorios (10).

Ahora bien, mecánicamente la obesidad podría deteriorar la función pulmonar, la compliance de los pulmones y la reserva respiratoria. De forma importante la adiposidad en el área del abdomen conlleva a complicaciones respiratorias a causa de una baja distensión del diafragma. La distensión es fundamental para un adecuado movimiento respiratorio, ya que permite una expansión eficiente del tórax y, por ende, una adecuada ventilación pulmonar. Cuando el diafragma tiene una baja distensibilidad, tiende a estar más aplanado. Este aplanamiento puede interpretarse como una señal de que el músculo está en un estado de retracción, o sea, parcialmente contraído y con una capacidad reducida para generar una fuerza efectiva. Esto puede comprometer la mecánica respiratoria y resultar en una ventilación ineficaz, lo que a su vez puede llevar a una mayor carga de trabajo para otros músculos respiratorios y eventualmente a fatiga muscular respiratoria. En el caso de la obesidad, el exceso de tejido adiposo intraabdominal ejerce una presión hacia arriba contra el diafragma, limitando su movimiento descendente y, por ende, su capacidad de expansión. Esto resulta en una distensibilidad reducida, donde el diafragma se encuentra más aplanado y en una posición más elevada de lo normal (11). El aumento de peso genera daño a las propiedades flexibles de la caja torácica, los cambios en las capacidades pulmonares, como lo son la capacidad residual funcional o la capacidad pulmonar total, son los responsables de los cambios en la resistencia pulmonar. Un hallazgo relevante en las personas con aumento de peso es que en los pulmones se encontrará más fuerza de retracción elástica pulmonar. En este sentido, el aumento de las resistencias elásticas del pulmón y zonas que lo rodean, junto con una baja compliance pulmonar, obligarían a realizar más trabajo respiratorio (8).

Aunado a esto, el patrón respiratorio en estos pacientes obesos afecta el rendimiento respiratorio. Varios estudios relacionados sobre la obesidad aclaran que esta población, entre más peso corporal tenga, desarrollan en

su respiración modificaciones al hacerla mucho más rápida y notable si se compara con personas de peso normal, esto ocurre como un mecanismo compensatorio por el tejido graso en la pared torácica. Al tener este tipo de respiración se afecta el esfuerzo del sujeto, ya que su organismo aumenta la necesidad ventilatoria, gasto energético y consumo de oxígeno. La función muscular de las personas con obesidad puede estar alterada al presentar hipertrofia muscular a causa del trabajo y esfuerzo respiratorio que conduce a una sobrecarga muscular, sino también por la posible infiltración de grasa en los músculos que participan en la respiración. Finalmente, en el obeso se observan modificaciones en la longitud y tensión muscular, dificultando así las presiones respiratorias (12).

Estas presiones respiratorias se ven ampliamente afectadas en pacientes obesos con COVID-19, las dinámicas de las presiones respiratorias, es decir, alveolar, intrapleural, transpulmonar y atmosférica, juegan un papel crucial en la comprensión y manejo de la función respiratoria. Aquí se proporciona una síntesis de cómo cada una de estas presiones se ve afectada:

- 1. Presión Alveolar:** En el contexto de COVID-19, especialmente en casos severos que pueden evolucionar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), se observa una disminución en la compliance pulmonar. Esto significa que la presión alveolar debe ser más alta durante la espiración para vencer la rigidez del pulmón inflamado y facilitar la expulsión del aire.
- 2. Presión Intrapleural:** Normalmente negativa, esta presión puede acercarse a cero o volverse menos negativa en pacientes obesos. La grasa abdominal ejerce presión sobre el diafragma, limitando su movimiento hacia abajo y reduciendo así la expansión torácica durante la inspiración. Esto es particularmente crítico en el contexto de COVID-19, donde la demanda de una función diafragmática eficiente es más alta debido a la necesidad de mejorar la ventilación pulmonar.
- 3. Presión Transpulmonar:** Esta presión, que es la diferencia entre la presión alveolar y la intrapleural, es crucial para mantener los alvéolos abiertos. En pacientes obesos con COVID-19, la compresión del diafragma por

el aumento de la presión abdominal puede reducir significativamente esta diferencia de presión, lo que conduce a una menor expansión alveolar y un riesgo aumentado de colapso alveolar o atelectasias.

- 4. Presión Atmosférica:** Si bien esta presión permanece constante y actúa como referencia, es esencial considerarla para entender la mecánica de las otras presiones en relación al entorno exterior.

Los pacientes obesos con COVID-19 presentan un desafío único en cuanto a la mecánica respiratoria debido a la combinación de cambios patológicos inducidos por el virus y las limitaciones mecánicas impuestas por la obesidad. Esto puede resultar en una reducción de la capacidad de los pulmones para ventilarse eficazmente, comprometiendo el intercambio gaseoso. Este análisis subraya la necesidad de un enfoque personalizado en el manejo ventilatorio de pacientes obesos con COVID-19, ajustando los parámetros de ventilación mecánica para adaptarse a las complejidades específicas de la fisiología respiratoria alterada (13,14).

Identificación de los fenotipos de COVID-19

El manejo respiratorio del coronavirus se ha establecido conforme al manejo del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA); sin embargo, distintas investigaciones consideran que la tomografía computarizada del tórax (TAC) puede brindar datos interesantes relacionados con la fisiopatología y la individualización de la ventilación mecánica en individuos críticos con COVID-19. La monitorización de las características presentes en el TAC de tórax es relativamente importante en estos pacientes para personalizar las estrategias de tratamiento y la configuración de los parámetros del ventilador mecánico. El TAC de tórax puede ayudar a evaluar áreas de atelectasia o sobre perfusión y derivación, así como en la evaluación del riesgo de embolia pulmonar. Existen 3 distintos fenotipos en la enfermedad de COVID-19 (15).

En tal sentido, en el fenotipo 1 existe presencia de hipoxemia grave, la Presión Positiva al Final de la Expiración (PEEP) debe programarse con el objetivo de redistribuir el flujo pulmonar.

En estos casos se podría considerar la posición prona, que puede redistribuir la perfusión, pero generalmente no es muy útil en esta etapa. En cuanto al fenotipo 2, predominan las atelectasias y el desreclutamiento; la PEEP alta y la posición en decúbito prono pueden reclutar áreas no aireadas del pulmón. Las maniobras de reclutamiento (RM) pueden desempeñar un papel importante en estos casos. En el fenotipo 3, se evidencia un patrón de SDRA moderado a severo con edema alveolar y baja distensibilidad. Los ajustes respiratorios deben seguir los principios generales aplicados para SDRA. La PEEP debe configurarse de acuerdo con la mejor presión de conducción; eventualmente, se pueden considerar RM, posicionamiento prono y Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO) (15).

Factores que pueden influir en la complicación del paciente obeso con COVID-19 sometido a ventilación mecánica

Existen factores específicos que pueden contribuir a mayor mortalidad de obesos con COVID-19 entre estos factores se encuentran:



Figura 2. Factores que favorecen una mala clínica en el paciente obeso con COVID-19. Fuente: Elaboración propia.

Por lo tanto, en los pacientes obesos con COVID-19 existen factores que complican el proceso de intubación (Figura 2). Los pacientes con índices de masa corporal elevados enfrentan

complejidades y dificultades en algunos procedimientos; entre estos se encuentran el proceso de colocación del tubo endotraqueal, realización de TAC, RX entre otras imágenes, además del posicionamiento y traslado, así como requerir de más recursos y personal para realizar la posición en decúbito prono, utilizada en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo, después de tener COVID-19. Los individuos con sobrepeso infectados por el coronavirus también encuentran peligros al desarrollar lesiones pulmonares a causa de los sedantes, la posición supina y ventilación mecánica (16).

Manejo inicial y estrategias utilizadas en el paciente obeso con COVID-19

El abordaje ventilatorio inicial incluye cánula nasal de bajo flujo entre 1 y 6 L/min; posteriormente, si no se evidenciaba mejoría, se cambia a cánula nasal de alto flujo (CNAF), propuesta como una alternativa segura con limitación en la velocidad del flujo. Se utiliza, además, soportes de oxígeno como la mascarilla tipo Venturi o mascarilla de no re-inhalación en el tratamiento inicial de estos pacientes. En comorbilidades como la obesidad, se podría alterar la permeabilidad del flujo aéreo en la vía aérea superior en su camino hacia la vía aérea inferior, produciendo una inadecuada oxigenación ante el uso de la CNAF. El reporte de fracasos al tratamiento con CNAF supone la presencia de otros factores adicionales en los obesos que pueden justificar un uso preventivo en la aplicación de la CNAF. Por lo tanto, en estos pacientes existe la necesidad de asegurar una vía aérea superior permeable, a través de la evaluación de toda la vía aérea (17).

Cabe aclarar que estrategias como la ventilación mecánica no invasiva y las cánulas nasales de alto flujo no se recomiendan para tratar casos de SDRA por COVID-19. Se ha demostrado que su uso retrasa la ventilación protectora y existe un riesgo de contagio mayor, ya que puede generar gran cantidad de aerosoles y su dispersión a varios metros de distancia (18).

Es así como, en situaciones en que el enfermo no muestre mejoría se utiliza la ventilación artificial invasiva con un volumen corriente recomendado a 6 mL/kg en modos convencionales

y estrategias de ventilación mecánica protectora. Asimismo, se utiliza el posicionamiento en prono como estrategia de primera línea para la hipoxemia refractaria. Este posicionamiento se usa con el paciente despierto o con ventilación mecánica en modos controlados, una alternativa es la utilización de ECMO, que se ha asociado con mayor linfocitopenia y mayor producción de interleucinas proinflamatorias; sin embargo, es una alternativa utilizada únicamente para rescate (19).

De igual forma, la maniobra de posicionamiento en prono ha comprobado restablecer y optimizar la oxigenación, ya que actúa en la relación de la ventilación-perfusión, en zonas pulmonares dorsales que fisiológicamente cuentan con un aumento considerado de unidades alveolares, estas zonas ya no están condensadas por el peso que puede ejercer la cavidad abdominal y el mediastino, lo que ayuda a promover de esta manera una reapertura y reclutamiento alveolar de las zonas pulmonares más eficientes en el intercambio de gases (20).

Ahora bien, en estos pacientes la mortalidad relacionada con la baja distensión, así como con el reclutamiento y el desreclutamiento alveolar de forma periódica se encuentra elevada, con lo cual se obtiene una congruente reducción del peligro de contraer una lesión o daño pulmonar asociado con la ventilación artificial. Consecuentemente, el uso de respiración artificial con parámetros protectores y la posición prona en pacientes contagiados por COVID-19 podría disminuir los casos de mortalidad y el posible daño asociado a la ventilación mecánica invasiva (VMI) (21).

La Organización Mundial de la Salud indica realizar este posicionamiento durante 12 o incluso 16 horas en pacientes que presenten Síndrome de insuficiencia respiratoria pulmonar aguda (SIRPA) grave. La Guía de Surviving Sepsis Campaign para COVID-19 indica que el posicionamiento debe mantenerse de 12 a 16 horas en pacientes con SIRPA moderado o grave bajo la respiración artificial. Es recomendado mantener el posicionamiento durante 16 horas para mejorar la relación PaO_2/FiO_2 en pacientes con hipoxemia, especialmente si presentan una PaO_2/FiO_2 menor a 150, indicando una hipoxemia moderada o severa (22). Cabe resaltar que esta

maniobra de cambio de posicionamiento en el paciente obeso con COVID-19, no está libre de proporcionar consecuencias en el tratamiento, ya que se pueden presentar situaciones como: comprimir algún nervio, disminución del flujo venoso, extubación del tubo por accidente, limitación de la movilidad del músculo diafragma, úlceras, daño a la retina, desaturación arterial de oxígeno, vómitos, arritmias, palpitaciones, etc. (23).

Es importante señalar el papel que cumplen los fisioterapeutas en las Unidades de Cuidado Intensivo en el manejo inicial, la aplicación de estrategias de fisioterapia respiratoria, terapia física y el manejo ventilatorio en pacientes con COVID-19, tales como las técnicas de desobstrucción bronquial, posición prona, entrenamiento de músculos respiratorios, reclutamiento alveolar, movilización temprana y posicionamiento en cama, entre otros. Estas favorecen una adecuada evolución en estos pacientes, lo que repercute en menos días de estancia hospitalaria (24).

Manejo de Ventilación Mecánica Invasiva en pacientes obesos con COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19 muchos pacientes obesos fueron sometidos a ventilación mecánica. La finalidad primordial de la respiración artificial es mantener un intercambio de gases adecuado, disminuir el esfuerzo respiratorio, reducir el consumo de oxígeno por parte de los tejidos, restablecer la presión arterial de oxígeno, minimizar las demandas energéticas y mantener un adecuado equilibrio ácido/base (25).

En la actualidad son escasos los estudios exactos sobre ventilación mecánica en obesidad y COVID-19. Sin embargo, muchos estudios destacan al obeso como un factor de riesgo para la COVID-19 y expresan la necesidad de la ventilación mecánica invasiva con parámetros individualizados en esta población. Aun así, muy pocos mencionan los parámetros ventilatorios a usar con el paciente, cabe resaltar que durante la pandemia, en muchos países los obesos con COVID-19 fueron una población con mayor contagio y, en algunos casos, de alta mortalidad (26).

Para ventilar a los pacientes obesos, se recomienda inicialmente el uso de ventilación no invasiva (VNI), tanto para prevenir como para tratar la insuficiencia respiratoria aguda. Cuando se necesita ventilación mecánica invasiva, la preoxigenación con VNI y la elección adecuada de los dispositivos de intubación disminuirán las posibles complicaciones. Durante la respiración artificial invasiva, los obesos están más predispuestos a tener colapso alveolar y requieren una elevada PEEP para evitar mayores daños. El volumen corriente (VT) se calcula sobre el peso corporal del valor predicho, tanto en hombres como en mujeres. Cuando se presenta el SDRA, se pueden utilizar maniobras de reclutamiento cuidadosa asociada con la posición prona (27).

La ventilación mecánica, además del ingreso en la UCI, se considera uno de los indicadores más importantes de enfermedad grave. El estudio realizado por Stefan y col. (28), en Seattle mostraron que el 85 % de los pacientes obesos necesitan ventilación mecánica. Por su parte, Simonnet y col. (29) lograron confirmar la mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes obesos. Un análisis de 124 participantes con COVID-19 ingresados en las UCI de un hospital universitario de Lille, Francia, informó la necesidad de intubación 7,36 veces mayor en pacientes con IMC > 35 (85,7 % de ellos) a diferencia de quienes presentaban un IMC < 25 kg/m², independiente de otras comorbilidades. El aumento de peso (IMC > 30) y la obesidad severa (IMC > 35) se encontraron en el 48 % y el 28 % de los casos, respectivamente (26).

La obesidad podría conducir a una COVID-19 grave tanto en pacientes jóvenes como mayores; sin embargo, en las personas mayores, la obesidad puede estar acompañada de más comorbilidades, por ejemplo, el sobrepeso está relacionado con la diabetes mellitus tipo 2, que se observa frecuentemente en personas de 65 años o más. Además, se demostró que la amenaza de incorporación en la UCI en pacientes obesos es mayor que en individuos delgados. De forma similar, el estudio de Kass y col. (30), en Nueva York mostró que las personas más jóvenes con COVID-19 ingresadas en la UCI eran obesas. Otro estudio realizado por Lighter y col. (31), también en Nueva York, demostró que las personas con un IMC entre 30 y 34 kg/m², tenían entre el 1,8 y 3,6 veces más posibilidades de entrar en la

UCI. Por otro lado, Busetto y col. (32), en Italia, mostraron que los obesos eran en promedio 9 años más jóvenes que los de peso normal y necesitaban más ventilación asistida y cuidados intensivos o semiintensivos. Es esencial tener en cuenta que la obesidad puede aumentar la probabilidad de afección grave por coronavirus en sujetos más jóvenes, especialmente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad (26).

Existen parámetros establecidos de protección pulmonar en esta población de pacientes: Volumen tidal (VT) entre 4-7 mL/kg del peso ideal, la presión positiva al final de la espiración (PEEP) \geq 5 cmH₂O, Presión meseta (PM): \leq 27 cmH₂O, Driving pressure (DP): \leq 13 cmH₂O, Poder mecánico: \geq 12 Joules/minuto. La presión meseta en pacientes obesos representa los desórdenes por la baja elasticidad de la pared torácica. Diversas investigaciones confirman que preservar la presión meseta < 30 cmH₂O reduce los marcadores inflamatorios; sin embargo, en el paciente obeso, la presión meseta se presenta concurrentemente aumentada, demarcar esta presión meseta a un valor menor de 35 cmH₂O hace que no sea suficiente para mantener una apertura alveolar, en cuyo caso pueden necesitarse presiones aún más elevadas para cumplir con el objetivo de una ventilación adecuada y eficaz (25).

Clínicamente, se ha considerado el uso de la ventilación mecánica invasiva en pacientes contagiados por esta infección, en falla ventilatoria, luego del fracaso y resultados no esperados de medidas como la oxigenoterapia de bajo y alto flujo y la ventilación mecánica no invasiva. Así se llega a la administración de soporte artificial invasivo, considerando criterios para su uso como, la PaO₂/FIO₂ < 200, presencia de esputo abundante, deterioro en la función neurológica, acidosis PH < 7,35, y aumento del trabajo respiratorio acompañado de signos de dificultad, así como también que, el paciente no proteja vía aérea (33).

Así, se plantean los siguientes parámetros ventilatorios en el paciente con coronavirus. Se recomienda el uso de modos controlados o asistidos, ya sea por presión o volumen, considerando las estrategias de protección pulmonar. El PEEP inicial es de 12 cmH₂O, teniendo en cuenta el riesgo de barotrauma, la FIO₂ se inicia en 100 % y se titula para el logro

de saturaciones entre 93 % y 96 %, el volumen corriente inicial es bajo de (4–8 mL/kg de peso corporal predicho), y la frecuencia respiratoria se programa entre 16 a 20 respiraciones por minuto. En caso de usar un volumen tidal bajo, esta frecuencia debe ser alta, la presión de distensión (DP) <15 cmH₂O en pacientes obesos, el poder mecánico (PM) debe ser < 20 J/min, la sensibilidad por flujo se ajusta según esfuerzo del paciente entre 3 a 5 L/min, el flujo entre 30 y 50 L/min, este valor está relacionado con el VT, el tiempo inspiratorio oscila entre 0,8 y 1,2 segundos, dependiendo de si el ventilador permite su programación (18,33).

DISCUSIÓN

Entre los pacientes con COVID-19, la obesidad presenta una proporción significativa de las admisiones en las UCI, debido a que los índices de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² generan efectos adversos en la función respiratoria. Durante la pandemia de COVID-19, muchos pacientes obesos requirieron ventilación mecánica con parámetros exactos. La infección por COVID-19, desarrollada en los sujetos obesos y con normo peso, representó diversas alteraciones en el sistema respiratorio, llevándolos a sufrir de otras complicaciones que pueden agravar la estadía de los pacientes y promueven un mal pronóstico. En el caso del obeso con COVID-19, se evidencian cambios que provocan una mayor restricción respiratoria en comparación con otros grupos poblacionales. En estos pacientes hay mayor resistencia al flujo aéreo y alteración del intercambio gaseoso, además, la capacidad de los pulmones para expandirse se reduce, al igual que la movilidad de las rejas costales y de los músculos colaboradores con la respiración, debido a la cantidad excesiva de tejido adiposo.

Ahora bien, la ventilación artificial es hasta el día de hoy uno de los mejores procedimientos en el tratamiento de obesos con COVID-19. La repercusión positiva en la recuperación ha sido posible gracias a estrategias que buscan proteger o asegurar la función pulmonar. El desempeño de las diversas exploraciones clínicas y prácticas ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos responsables de la enfermedad infecciosa y la evolución de la

lesión. Sin embargo, es esencial personalizar los parámetros de tratamiento teniendo en cuenta la presentación clínica del paciente, el índice de masa corporal, las características demográficas y las condiciones hemodinámicas presentes (18).

Se ha documentado la necesidad que los pacientes obesos con índice de masa corporal ≥ 35 kg/m² necesitan hasta 7 veces más respiración artificial invasiva que aquellos con un índice más bajo, debido a su condición. Por ello, la tasa de ventilación mecánica invasiva en pacientes obesos con COVID-19 es superior en comparación a otras situaciones de neumonía adquirida por diferentes razones que no corresponden al COVID-19. Estos datos resaltan un umbral crítico: un IMC ≥ 35 kg/m², a partir de este punto, es evidente que el exceso de grasa corporal constituye una condición de mayor gravedad en el momento de intubación por COVID-19 (6).

Es necesario resaltar que en el paciente con COVID-19, se ven afectados otros sistemas además del sistema respiratorio, como el renal, cardiovascular y digestivo, ya que estos actúan como reservorios del virus, lo que aumenta la complejidad y manifestaciones clínicas. El paciente obeso presenta características y factores de riesgo relevantes que agravan la carga viral por COVID-19 y resultan en mayores complicaciones a nivel respiratorio, ya que el obeso experimenta cambios en la fisiología pulmonar que incrementan sus requerimientos ventilatorios y de consumo de oxígeno, someterlo a ventilación mecánica invasiva podría prolongar la asistencia al ventilador y generar descondicionamiento físico por la inmovilización (34).

Por otro lado, históricamente, durante múltiples investigaciones sobre respiración artificial protectora, se ha descartado a quienes padecen de obesidad. Es vital identificar cómo ventilar adecuadamente a este grupo poblacional, especialmente porque presentan cambios significativos a nivel fisiológico e inmune por COVID-19. Vale la pena señalar que la ventilación mecánica es un proceso invasivo que se individualiza según las manifestaciones clínicas del paciente, por ello dependiendo de estas manifestaciones, se debe implementar un modo de ventilación, ya sea asistido o controlado, y ajustar entre volumen o presión, considerando las estrategias de protección pulmonar. Sin embargo, durante la pandemia,

el modo de control más utilizado fue el control por volumen. Para programar los parámetros, es relevante tener en cuenta la situación clínica del paciente. De acuerdo a los parámetros ventilatorios identificados en esta revisión, estos se deben programar de forma individualizada para el paciente obeso con COVID-19; además se debe tener en cuenta las estrategias de protección pulmonar y cómo el paciente tolera esta presión positiva, ya que pueden variar de acuerdo con las necesidades y comorbilidades de cada paciente (8).

Actualmente, existe poca evidencia científica sobre cómo ventilar a los pacientes obesos con COVID-19; no obstante, a través de esta revisión se logró identificar cómo se debe ventilar al paciente obeso con COVID-19, los parámetros que se deben monitorear constantemente y qué efectos se obtienen al implementar estrategias como el posicionamiento en decúbito prono, entre otras. Más allá de la infección por COVID-19, se logró analizar que esta población de obesos, al presentar cambios en la fisiología pulmonar, genera una mayor carga viral por el depósito del virus en el tejido adiposo. Este factor, junto con las posibles comorbilidades, son las principales características que afectan el proceso ventilatorio en el paciente obeso con COVID-19, requiriendo así parámetros exactos de acuerdo con las características de cada paciente.

Los expertos han sugerido que el personal contagiado por COVID-19 con exceso de tejido adiposo, especialmente aquellos que presentan obesidad grado II o III, deben ser responsables y consientes de tomar los protocolos para prevenir el contagio, como mantener buena higiene y usar elementos que los protejan. Asimismo, los jóvenes también están en riesgo de ser gravemente afectados si son obesos y asintomáticos, debido a la mayor carga viral. Además de las posibles alteraciones debido al COVID-19, los pacientes obesos enfrentan riesgos exacerbados por la sedación, la posición supina y la ventilación mecánica. Aunque la ventilación mecánica presenta desventajas, también presenta beneficios en el tratamiento de esta población, ya que la falta de su uso cuando es necesario puede traer consecuencias negativas, al no satisfacer las demandas de oxígeno requeridas (6).

Es claro afirmar que, a la hora de ventilar a estos pacientes, se deben tener en cuenta

consideraciones importantes que faciliten y eviten mayores riesgos en este procedimiento, además de proteger el pulmón, se requiere disminuir los días de intubación para tener más oportunidades de mejora y menos daños o patologías asociadas ya sea por la intubación o por la inmovilización.

CONCLUSIONES

La obesidad transciende y afecta la función pulmonar de diversas maneras, resultando en una marcada limitación de los volúmenes pulmonares, específicamente la capacidad residual funcional y la reserva espiratoria. Asimismo, se observa una disminución en la fuerza de los músculos que participan en la respiración, la mayor cantidad de tejido adiposo puede ser un yacimiento importante para la ECA2, la enzima utilizada por el patógeno para ingresar e infectar las células. Posteriormente, el adipocito predispone a un estado proinflamatorio, deteriorando el sistema inmune y comprometiendo su respuesta ante el virus, lo que trae como consecuencia un empeoramiento de la infección. Para el tratamiento ventilatorio del obeso con COVID-19, se sugiere tener en cuenta las características y recomendaciones mencionadas a fin de lograr una adecuada intervención desde la elección de los modos y parámetros ventilatorios más beneficiosos para esta población. Es importante mencionar que los parámetros ventilatorios deben ajustarse según las características y necesidades ventilatorias de cada paciente con obesidad, ya que presentan diferentes comorbilidades y fenotipos de COVID-19, lo que indica que la ventilación debe ser individualizada, teniendo en cuenta algunas estrategias de protección pulmonar propuestas durante la revisión.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Fundación Universitaria María Cano por su formación académica continua.

Financiamiento: No se recibió apoyo financiero.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

RECOMENDACIONES

En vista de que el exceso de grasa corporal se considera como un factor peligroso para desarrollar una infección grave por COVID-19, se recomienda continuar realizando investigaciones dirigidas a profundizar, mejorar y consolidar información científica que permita establecer un manejo basado en la evidencia sobre el soporte ventilatorio de pacientes obesos con COVID-19. Esto debe tener en cuenta las variaciones de la fisiología pulmonar y del componente inmunológico presentes en esta población. Cabe resaltar que algunos parámetros ventilatorios oscilan dependiendo de comorbilidades y fenotipos de la COVID-19. Se recomienda continuar realizando aportes científicos sobre este tema que contribuyan a mejorar la evidencia disponible y el manejo requerido en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Abuabara E, Bohórquez J, Restom J, Uparella I, Saenz J, Restom J. Infección por SARS-CoV-2 y enfermedad COVID-19: revisión literaria. *Rev Científica Salud Uninorte*. 2020;36(1):196-230.
2. López Sampalo A, Bernal López M, Gómez Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review. *Rev Clin Esp*. 2022;222(4): 241-250.
3. Petrova D, Salamanca-Fernández E, Rodríguez Barranco M, Navarro Pérez P, Jiménez Moleón JJ, Sánchez MJ. La obesidad como factor de riesgo en personas con COVID-19: posibles mecanismos e implicaciones. *Aten Primaria*. 2020;52(7):496-500.
4. Graziani M, Barbieri G, Maraziti G, Falcone M, Fiaccadori A, Corradi F, et al. The role of prone positioning in patients with SARS-CoV-2-related respiratory failure in non-intensive care unit. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:1-16
5. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2): e200110.
6. Rubio Herrera M, Bretón Lesmes I. Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(2):123-129.
7. Montaña Jiménez A, Olvera Guzmán C, Aguirre Sánchez J, Camarena G, Franco Granillo J. Pronóstico de la ventilación mecánica invasiva en el paciente obeso críticamente enfermo. *Med Crít (Col Mex Med Crít)*. 2020;32(5):277-284.
8. Arévalo C, Rubio S. Influencia de la obesidad en la severidad de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Virtual Soc Paraguaya Medicina Interna*. 2023;10(1):98-106.
9. Demircan S, Korkmaz Dıslı Z, Kalkan S, Ozer A. Management of mechanical ventilation in a morbidly obese patient with COVID-19-induced ARDS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(18):5853-5856.
10. Mosallami Aghili S, Ebrahimpur M, Arjmand B, Shadman Z, Pejman Sani M, Qorbani M, et al. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: A review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(5):998-1016.
11. Demoule A, Jung B, Prodanovic H, Molinari N, Chanques G, Coirault C, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213-219.
12. Carpio C, Santiago A, García de Lorenzo A, Álvarez R. Función pulmonar y obesidad. *Nutr Hosp*. 2014;30(5):1054-1062.
13. Gómez K, Gómez J, Cinencio C. Monitorización de la ventilación mecánica invasiva en el paciente obeso. *Med Crit*. 2023;37(3):251-256.
14. Mezidi M, Daviet F, Chabert P, Hraiech S, Bitker L, Forel JM, et al. Transpulmonary pressures in obese and non-obese COVID-19 ARDS. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):129.
15. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020; 27(9):103455.
16. Hernández J, González N. Factores que favorecen una peor evolución clínica de la COVID-19 en las personas con obesidad. *Medicentro Electrónica*. 2022;26(1):131-150.
17. Vergara-de la Rosa E, Alcas O, Galvez-Olortegui J. Importancia de una vía aérea superior permeable, previo al uso de cánula nasal de alto flujo en pacientes obesos con COVID-19. *Neumol Cir Torax*. 2022;81(1):66-67.
18. Pérez O, Zamarrón E, Guerrero M, Soriano R, Figueroa A, López J, et al. Protocolo de manejo para la infección por COVID-19. *Med Crít (Col Mex Med Crít)*. 2022;34(1):43-52.
19. 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.
20. Gandhi K, Sharma M, Tonya Taweeseedt P, Surani S. Role of proning and positive end-expiratory pressure in

- COVID-19. *World J Crit Care Med.* 2021;10(5):183-193.
21. Vivanco P, Hernández I, Troncozo C, Gómez F, Pino R. Efectos del decúbito prono en síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19: experiencia en un hospital de alta complejidad. *Rev Méd Clín Las Condes.* 2023;34 (3):195-203.
 22. González F, Salame L, Olvera C, Valente B, Aguirre J, Franco J. Posición prona en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda por COVID-19. *Med Crit.* 2020;34(1):73-77.
 23. Barja Martínez E, García S, Jiménez E, Thuissard J, Arias S, Blanco S. Decúbito prono en pacientes COVID-19 con síndrome de distrés respiratorio agudo y ventilación mecánica invasiva. *Enfermería Intensiva.* 2022;34(2):80-89.
 24. Estela J, Zarama I, Calero P, Criollo W. Fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica en el manejo integral del paciente con COVID-19. *Gac Méd Caracas.* 2023;131(2):354-364.
 25. Acosta A, Alva N, López L, Athié J, Alberti P. Uso de medidas de protección pulmonar y del poder mecánico en adultos sometidos a ventilación mecánica bajo anestesia general en un hospital de tercer nivel. *Acta Med GA.* 2022;20(3):245-249.
 26. Vio del Rio F. Obesidad y coronavirus: las dos pandemias. *Rev Méd Chile.* 2021;149(4):648-648.
 27. De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, Gattinoni L, Chiumello D, Pierre Frat J, et al. How to ventilate obese patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2020;46:2423-2435.
 28. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(7):341-342.
 29. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(7):1195-1199.
 30. Kass DA. COVID-19 and Severe Obesity: A Big Problem? *Ann Intern Med.* 2020;173(10):840-841.
 31. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):896-897.
 32. Busetto L, Bettini S, Fabris R, Serra R, Dal Pra C, Maffei P, et al. Obesity and COVID-19: An Italian Snapshot. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(9):1600-1605.
 33. Barahona M, Avendaño C. Ventilación mecánica invasiva en COVID-19. Santiago de Cali: Ediciones Universidad San Buenaventura, Universidad Santiago de Cali y Universidad Javeriana. 2020; https://distribuna.com/wp-content/uploads/2020/05/Cap5_Ventilaci%C3%B3n-mec%C3%A1nica-13-V-2020.pdf
 34. Kaufner M, Pérez J. La obesidad: aspectos fisiopatológicos y clínicos. *Inter disciplina.* 2022;10(26):147-175.

Clinical protocols aimed at psychological well-being in adult amputee patients

Protocolos clínicos orientados al bienestar psicológico en pacientes adultos amputados

Yuly-Yohana Bonilla-Flores¹, Sandra Duran-Rondón², Jesús Forgiony-Santos³, Manuel Riaño-Garzón^{4*}

SUMMARY

Limb amputation is a process associated with several factors, including traumatic experiences and medical conditions such as diabetes. Physical rehabilitation is essential to improve the independence and quality of life of amputee patients, as well as their psychological well-being. Losing a limb affects social interactions, individuality, and daily activities; it also has an emotional, social, and cognitive impact that can result in mood disorders, including anxiety and depression, challenges adjusting to new jobs, and a decline in quality of life. Consequently, this narrative review examines the therapeutic approaches and strategies that have improved amputee patients' emotional states, quality of life, ability to adapt, compliance with treatment, and avoidance of risk behaviors. It has been determined that rehabilitation and cognitive behavioral therapy are crucial for addressing certain aspects

and impacting patients' psychological well-being and quality of life. While behavioral third-generation therapies have shown scientific efficacy in managing depression, anxiety, and trauma effectively, their utility in amputee patients has not been evidenced.

Keywords: Psychological well-being, adult, clinical protocols, surgical amputation, traumatic amputation.

RESUMEN

La amputación de miembros es un proceso asociado a diversos factores, incluyendo experiencias traumáticas y condiciones médicas como la diabetes. La rehabilitación física es fundamental para mejorar la independencia y calidad de vida de los pacientes amputados, así como su bienestar psicológico. La pérdida de un miembro impacta en la vida social,

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.16>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7904-6110>¹

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-2057>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-7679>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-9538>^{4*}

¹M.Sc. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Centro de Investigación en Estudios Fronterizos, Cúcuta, Colombia. E-mail: y_bonilla@unisimon.edu.co, yulyyohanabf@gmail.com

²M.Sc. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Centro de Investigación en Estudios Fronterizos, Cúcuta, Colombia. E-mail: sdrondon@gmail.com, s_duran3@unisimon.edu.co

³Ph.D. (c) Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Centro de Investigación en Estudios Fronterizos, Cúcuta, Colombia. E-mail: jesus.forgiony@unisimon.edu.co

^{4*}Ph.D. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales, Centro de Investigación en Estudios Fronterizos, Cúcuta, Colombia. E-mail: manuel.riano@unisimon.edu.co

*Corresponding author: Manuel Riaño-Garzón. Universidad Simón Bolívar, Av. 3 No. 13-34 La Playa, Cúcuta, Colombia. E-mail: manuel.riano@unisimon.edu.co

Recibido: 11 de marzo 2024

Aceptado: 12 de junio 2024

autonomía y aumenta el estrés en las actividades diarias; además de que afecta a nivel emocional, social y cognitivo lo que puede desarrollar trastornos del estado de ánimo como ansiedad y depresión, dificultades en la adaptación laboral y disminución de la calidad de vida. Por consiguiente, esta revisión narrativa tiene como objetivo analizar los enfoques terapéuticos y técnicas de intervención que han demostrado resultados positivos en la adherencia al tratamiento y prevención de conductas de riesgo, así como mejorías en la capacidad de adaptación, estado emocional y calidad de vida de pacientes amputados. Se concluyó que la rehabilitación integral y la psicoterapia en especial cognitivo conductual es esencial para abordar estos aspectos e influir en el bienestar psicológico y calidad de vida de estos pacientes. Aunque las terapias de tercera generación tienen su origen en la terapia de conducta y han demostrado efectividad científica en el manejo de la depresión, ansiedad y situaciones traumáticas de manera satisfactoria, no se encontró evidencia de su utilidad en pacientes amputados.

Palabras clave: *Bienestar psicológico, adulto, protocolos clínicos, amputación quirúrgica, amputación traumática.*

INTRODUCTION

Limb amputation is a process that is associated with multiple factors, including traumatic experiences such as accidents and underlying diseases: diabetes, tumors, and poor blood flow, among others (1). The World Health Organization (WHO, 2011) and the Pan American Health Organization (PAHO, 2016) report that 75 amputations are performed daily; 40 % and 85 % of these amputations are linked to vascular problems associated with diabetes, while 15 % with traumatic experiences (2). On the other hand, in Colombia, 60 % of lower limb amputations (non-traumatic) have been reported to be related to diabetes mellitus type 2 (3).

Therefore, the physical rehabilitation of each amputee patient is important for increasing their level of independence and well-being, coupled with the process of psychological well-being after amputation (4). At local, national and international levels, it is framed that the amputee patient is integrated into an interdisciplinary treatment according to their physical, cognitive and social circumstances (5). The affectation of the loss of a limb is reflected in the decrease of social activity of the patient, as well

as in the reduction of the capacity of movement autonomy and the increase of stress in the functions of daily living (6).

Likewise, an amputation process affects all the dimensions of a person; the decrease in functional capacity, the perception of self-image and independence, affectations in self-care, and difficulties in social interaction are developed (7). The above elements open the possibility for the development of mood disorders; in work, adaptation disorders can be generated, and this influences the deterioration of the quality of life in patients (8). On the other hand, amputation is a dynamic process; this develops differently in each patient due to several variables such as character, age, lived experiences, coping strategies, family-social support network, and comorbidities developed. This set of factors contributes to achieving a link to the adherence to psychophysiological treatment (9).

The evidence shows that to address the various consequences of amputation, it is vital to develop a psychological process in the different phases a patient goes through; the accompaniment should be carried out gradually at each stage (10). The therapeutic strategies identified satisfactory outcomes are psychoeducation, body image, self-esteem, activity planning and self-instructions, anxiety management, relaxation, adaptive coping strategies, cognitive restructuring, social skills, and problem-solving training (11). Therefore, it is evident that psychological support is efficacious in improving their adaptation, providing an improvement in their family and social development, and reducing anxiety and depression (12).

A holistic approach to patient intervention is taken, incorporating psychotherapy, medication, and complementary therapies like music therapy and acupuncture (13). The benefits of these approaches have been evidenced in scientific studies (14-16). However, few patients decide to use these alternatives, but there is evidence of interest in them. It is important to review information on the use of art therapy in patients with an amputation, and this contributes to the generation of diverse intervention tools to improve their quality of life (17).

Another relevant phenomenon in amputee patients is the development of phantom sensations related to moderate pain, itching, itchiness, warmth, or discomfort of the lost limb (18). Therefore, this occurs in the first stage of adaptability; there are patients in

whom the symptoms intensify their memory of pain because they go through a process of denial that does not accept the loss and would like to restore their body image, which makes it difficult to mourn and this is a slow process and psychological accompaniment.

Therefore, the aim is to analyze the intervention processes and the effectiveness of the strategies designed to rehabilitate a patient with an amputation. This contemplates cognitive, emotional, and behavioral aspects to consolidate an integral perspective regarding the resources that have been considered and the psychotherapeutic design and intervention supported by scientific evidence.

METHODOLOGY

A narrative review (19,20) was created based on research on the psychological effects of amputation and psychotherapy intervention methods that have been proven to be effective in improving mental health in adult patients who have undergone traumatic or biological amputations. In this regard, a 10-year time window search for original publications was conducted across the following databases: APA PsycNet, Science Direct, PubMed, and Scopus. Four areas comprise the presentation of the results: 1. Amputation and functionality, 2. Emotional, cognitive and social implications in amputees, 3. Rehabilitation processes for amputees, and 4. Psychotherapeutic interventions for amputee patients.

The following descriptors were used for the search: (“psychotherapy” OR “cognitive behavioral therapy” OR “Psychological therapy” OR “Psychology”) AND (“amputee” OR “postamputation”). The following inclusion criteria were defined: 1). research articles, 2). temporary validity 2014-2024, 3). Psychology study area. From the initial search, 97 articles were obtained, of which duplicates were excluded, leaving 91. Later, descriptive, correlational studies and reviews were excluded. Finally, ten articles that met the criteria were included (Figure 1).

Results and discussion

Amputation and functionality

The origin of amputation is multi-causal, with the most common origin being pathological (82 %), such

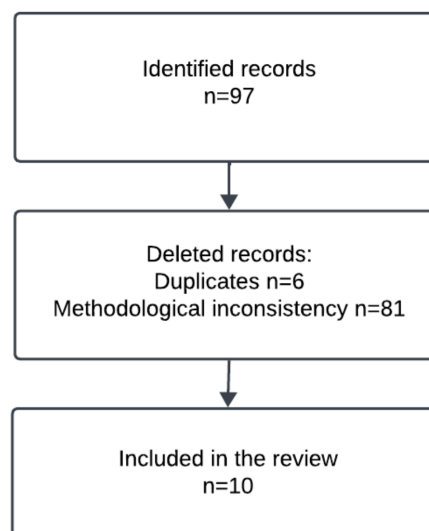


Figure 1. Flowchart of the document identification and selection process.

as vascular disease and diabetes, occurring mainly in the lower limbs; on the other hand, amputations can also occur due to advanced infection that did not respond to pharmacological treatment, and a small proportion of amputations correspond to oncological procedures. The remaining 18 % of amputations are the result of occupational, domestic, or traffic accidents (21).

Diabetes, ulcers, and injuries are the main causes of non-traumatic amputation in lower limbs; it is important to identify patients at risk to carry out psychoeducation of the user and the family. Some circumstances predispose, cause, and aggravate amputation; nevertheless, preventive attempts are uncommon in basic care and physiotherapy therapies (13).

Predisposing factors. These are generated from ischemia, which is caused by vasculopathy, dry skin that causes the appearance of ulcers. This is a neuropathy, understood as the decrease in tactile sensitivity, which alters the musculoskeletal system and causes limitation of joint oscillation. The above-described medical conditions are those that cause the risk of suffering injury due to diabetes.

Triggering or precipitating factors are actions to which patients may be exposed extrinsically, such as blows, inadequate habits (tight shoes, excessive use

of chemicals, hot water), and intrinsically (bunions, Charcot arthropathy), which generate increased pressure, causing calluses that can lead to injuries.

Factors that impede or prolong the healing process because of infections of many kinds, including aerobic and anaerobic organisms that can cause cellulitis and septic arthritis because of the depth of the wounds, saprophytes, staphylococci, and streptococci, are known as aggravating or perpetuating factors (13).

Of all amputations, lower limb amputations are the most frequent; there is no doubt that the amputation of a lower limb, whatever its origin, has a strong physical, functional, and emotional consequence that affects the quality of life and psychological well-being of the amputee, which is why it has become a public health problem (22).

The degree of recovery of the patient's functionality is related to the degree of lower extremity amputation (23). According to the amputation classification of the American Academy of Orthopedic Surgeons, amputations through the thigh and leg are called transfemoral and transtibial, respectively; amputations through the knee and ankle joints are designated as knee and ankle disarticulation, respectively (24). Since the degree of amputation is related to the quality of life, amputations of the neck, transmetatarsal, intercondylar, supracondylar, and hip disarticulation should be performed where there is good blood perfusion for good recovery (25-27).

Based on the above described, below-knee amputees have a better functional outcome than high-level amputees, are more likely to use prostheses, and are more likely to reintegrate into work and leisure activities (28). Upper extremity amputations are usually traumatic and can be divided into two types: hand amputation and major amputation at a more proximal level, from distal trans phalangeal amputation to interscapulothoracic disarticulation (29).

Emotional, cognitive, and social implications for amputees

Among the emotional, cognitive, and social processes experienced by amputees, the individual components from the sociodemographic, psychological, and biological aspects and the degree and level of involvement of the amputation must be considered for their adaptation process (30).

Some studies suggest that post-amputation brain plasticity facilitates adaptation to peripersonal space and body representation (31). However, from a neuropsychological perspective, a topological representation of the body has been discovered as a visuospatial body map, which is modified by the loss of peripheral information following amputation (32). In this sense, people with a negative body image may feel ashamed or insecure about their physical appearance. Therefore, assimilating amputation depends on biopsychosocial factors and how they present positively or negatively in their new lifestyle (33).

Although some patients perceive the loss of a limb as a punishment (34), having appropriate grieving processes and coping processes enables people to create coping mechanisms to generate a new self-recognition and strengthen their self-concept and self-esteem (35). However, there are risk factors that are contemplated from the individuality of the patient, such as a divorce, a couple of separation, living in precarious conditions, fibromyalgia, phantom limb syndrome, or other relevant medical, psychological, emotional, and social conditions, can develop in these patients depressive or anxious disorders. However, a protective factor in this process is associated with higher education, psychological support, and a family-social support network (36).

The experiences or life events associated with amputation show a direct relationship with the emotional states that trigger anxiety, being this a present indicator related to the amputation performed (37). Studies have been found to show that anxiety is a possible emotional aspect before, during, and after the amputation process that should have timely psychological support (38-40). Similarly, it may result in their emotional and cognitive techniques failing to control their self-efficacy processes, autonomy, self-concept, self-image, and family support, and these particular factors lead many patients to various psychiatric disorders depending on the severity or origin of the amputation (41). On the other hand, most studies agree that depression is one of the most common psychological outcomes following amputation (42-44).

Affective disorders such as post-traumatic stress disorder, anxiety and depression are more frequent and have a greater comorbidity between them months after amputation and a direct correlation has been found between high anxiety and high depression symptoms and these together generate a risk factor

for the rehabilitation process of the patient (45). As mentioned above, depression and anxiety are present in patients after amputation, as they trigger feelings of sadness, denial, anger and suicidal ideas, because losing a limb is perceived as a social burden where autonomy is lost (46).

Similarly, the challenging adaptation to their new constraints, including dependence on others for mobility, sedentary lifestyle, and increased pain (47), causes patients to present a negative change from their tunnel vision that makes it impossible to improve their coping strategies for the development of their lives, in their social and professional roles; in consequence, it has been observed that 18 % to 31 % of patients with amputations have higher levels of anxiety and depression compared to the general population (12).

Research indicates a concern about cognitive impairment in patients who have lost a limb and the significant impact it may have on their adjustment and functioning after amputation (48-50), among which are recognized beliefs, upbringing styles, and preconceived ideas (myths or social stigmas about amputation) from their experiences that have an important relationship between the perceived body image and the cognitive interpretation of their new appearance; therefore, there is a high probability that patients develop distortions in their mental scheme limiting the conception of self-perception, generating risk factors for the triggering of depression, stress, social isolation, sleep disorders and pain from perceived stress (51).

It is also concluded that an individual's self-esteem can be positively impacted when they use their cognitive functions intentionally to improve their orientation to the environment during activities of daily living (52-54). There is a high probability that, after the amputation process, patients present a significant decrease in their abilities and their biological, psychological, and social balance and tend to move away from the environment (55). In addition, the subjective sense of the body, as well as transient alterations in the objective sensorimotor states of the physical body, may exert selective pressures on certain cognitive tasks (56). On the other hand, low socioeconomic level is a risk factor in its population associated with medical amputation due to inadequate eating habits, difficult access to health services, and lack of knowledge of a healthy lifestyle. Therefore, they have no adherence to treatment against diseases such as diabetes, among others (57).

Losing a body part means starting a self-recognizing process again, constructing the perception of one's self-image, which, concerns value judgments that produce fluctuating changes in mood, having to adapt, learning-dependent and independent functional behaviors, and taking a perspective of acceptance of oneself and one's surroundings (58). The family connection allows the patient to set aside their emotional affectation, in order, to avoid suffering; this will enable them to protect themselves from the pain that is present in the process of amputation, focusing on the physical and medical aspects; thus avoiding a therapeutic process (59).

Successful rehabilitation is often measured in physical and functional changes demonstrating the patient's adaptability. However, it has been argued that such adaptation from their disability should be understood and intervened from an integral approach, which allows relating biological, psychological, and social aspects (60). However, a relevant aspect is the incidence of perceived pain in the amputee patient in their future work. It has been found that pain increases in patients who move away from an occupational activity; therefore, returning to work without an inclusive environment is related to a pain-intensifying increase (61).

Considering this final factor, completing the rehabilitation process can be the definition of reincorporation into the job market for this kind of patient. For patients to get a job that suits them and actively participate in their new lifestyle, a coordinated approach involving the provision of technical, educational, psychological, and occupational therapy as well as instruments must be followed (37).

Rehabilitation processes for amputees

To perform an outstanding clinical practice, a complete approach that addresses each patient's needs is essential (62). Follow-up and treatment should involve using various assessment instruments and scales to identify the functional capacity that is present and needs to be developed by the patient. To achieve these objectives, it is important to perform an individual and complete assessment to determine if positive factors allow the implementation and use of a prosthesis (63).

An interdisciplinary program focuses on the management and comprehensive care of patients

after the postoperative period of amputation and accompaniment in the pre-prosthetic and post-prosthetic phases by the family. However, the success of the physical and psychological recovery depends on the initiative that the patient shows during the recovery since the results are progressive and depend on the perseverance in the therapy sessions because the purpose is that the patient can walk with support tools and prepare for the adaptation of a prosthesis (64).

Once the patient has achieved muscle strength, a good adaptation of the residual limb, and no complications, the prosthetic phase follows. After receiving the prosthesis, the patient will need additional training to utilize the new tool correctly. For amputees, the emphasis is on uniform and symmetrical gait patterns for maximum efficiency and best aesthetics (65). Functional outcomes are typically good once adaptation to the prosthesis has been achieved and physical training has been completed (66). Likewise, the rehabilitative treatment of the pre-prosthetic phase of the limb begins with the molding and bandaging of the residual limb to achieve and give the desired shape. Strengthening exercises are performed to extend and maintain the articular arches, and complementary work is also performed on mattresses to strengthen the neck, torso, and upper and lower limbs; this allows the patient to develop physical balance and independence (67).

Now, the post-prosthetic phase frames the process of adaptation of the prosthesis; the purpose of the patient is to achieve mastery of this tool in a coordinated manner and should carry out weight exercises stable and dynamically, where there are first simulated environments and then different surfaces that allow you to make progress and perform a sequence in their gait (68). This training phase involves periodic adjustments, alignments, and changes to the prosthetic socket. In this final phase of the process, the patient is already in a position where they may accept the prosthesis (69).

Because their prosthetic limbs no longer move as freely as they once did, some patients develop an inappropriate tendency to support their intact limbs excessively. This repetitive action during daily activities increases the risk of pathologies like osteoarthritis developing (70). Now, psychoeducation of the patient with amputation is a fundamental guideline for public health in the intervention processes, where it seeks to prevent risk behaviors and promote protective behaviors in their treatment or rehabilitation process respectively; this has a

socio-cultural, economic and political implication where the interdisciplinary participation of a team of professionals and entities contribute in the development of the different actions (71).

Psychotherapeutic interventions for amputee patients

Rehabilitation professionals are now required to propose precise protocols that allow each stage to be objectively evaluated (13). Rehabilitation using prostheses must be adjusted to some extent, even if only in terms of time scales, depending on the degree of amputation, the type, and the associated disease (72). In the field of rehabilitation, it is important to be aware of all the options currently available on the market that can meet the patient's needs (73).

Rehabilitation must be founded on several important but sometimes disputed ideas. Some even challenge many preconceived ideas in this regard. Only a small team of physicians, prosthetists, and rehabilitation staff should surround the patient (74); likewise, early rehabilitation, together with curative and orthopedic treatment, is vital and essential for patients to be able to walk from the beginning. The patient should not stop engaging in physical and mental activities (75).

In this sense, amputation affects all person dimensions, including decreased social activity, reduced autonomy, and increased stress in daily activities. This can lead to the development of mood disorders and difficulties in the work environment, negatively impacting the quality of life. Consequently, increasing the psychological and physical health of amputee patients is essential to improving their quality of life. To meet the amputee patient's physical, cognitive, and social requirements and help them integrate and adapt, an interdisciplinary approach is necessary (76). It is worth highlighting the importance of remote interventions for isolated amputees, which allow them to receive comprehensive care, rehabilitating both physical and psychological health (47).

Table 1 presents the therapeutic approaches, intervention techniques, and outcomes for amputee patients based on the information above and the review of articles. It finds improvement in the emotional, social, and physical areas that significantly affect the amputee patients' process of adapting to their new life and reinforces their coping mechanisms to support their well-being.

CLINICAL PROTOCOLS AIMED AT PSYCHOLOGICAL WELL-BEING

Table 1. Therapeutic intervention protocols.

Reference	Therapeutic Sessions Approach	Techniques	Results (Improves)
(8), (11), (77), (78), (79)	Cognitive Behavioral Therapy 6-12	<ul style="list-style-type: none"> - Psychoeducation. - Cognitive skills training and self-instructions. - Self-esteem and body image training. - Troubleshooting - Treatment monitoring and assessment. - Progressive relaxation. - Systematic desensitization. - Biofeedback. - Meditation. - Hypnotherapy. - Cognitive restructuring. - Training in emotional self-control techniques. - Positive reinforcement of the functional support network. - Reinforcement of social behaviors and self-care awareness. - Expression of emotions. - Sense and project of life. - Techniques for pain management related to phantom limb. - Identification and reinforcement of resources and positive aspects of the patient. - Psychoeducation for the family. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiety and depression symptoms. - Independence. - Physical activity. - Personal care and mood. - Functionality in their body image. - Adaptive coping. - Disease adjustment. - Well-being. - Treatment adherence. - Irritability. - Perception of control and use of internal and external resources. - Perception of pain intensity. - Ability to modulate pain. - Participation of your family group. - Self-esteem and self-concept. - Sleep patterns. - Pain management. - Strengthening of family relationships. - Mood. - Planning of the life project. - Quality of life.
(80)	Cognitive behavioral and physical therapies 8	<ul style="list-style-type: none"> - Psychoeducation. - Active virtual reality games. - Practice breathing skills. - Skill building in behavior recording and goal setting. - Diaphragmatic breathing. - Fear exposure hierarchy and physical ability. - Physical therapy. - Behavior recording. 	<ul style="list-style-type: none"> - Balance confidence. - Community participation. - Quality of life. - Well-being.
(81, 82)	Cognitive therapy 5	<ul style="list-style-type: none"> - Mirror therapy. - Self-management. 	<ul style="list-style-type: none"> - Agency: the feeling of controlling one's own body. - Ownership: feeling of having one's own body. - Pain. - Psychosocial functioning. - Quality of life.
(17), (83)	Arttherapy 6-11	<ul style="list-style-type: none"> - Narration of experiences. - Samples of depressive symptoms, self-esteem, self-image and grief through art. - Verbal expression of the creative experience between art and emotion. - Group intervention. 	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiety and depression symptoms. - Self-esteem and self-depreciation. - Quality of life. - Emotional identification, expression, and regulation. - Adaptability to the environment expanding creativity and freedom to act with more awareness and efficiency.
(84)	Social support 6 (weeks)	<ul style="list-style-type: none"> - Perceived social support. 	<ul style="list-style-type: none"> - levels of activities of daily living. - depressive symptoms.

Source: Own elaboration

Table 1 indicates that cognitive behavioral therapy is the therapeutic approach with the highest number of studies, techniques, and outcomes. It is here that strategies for modifying thinking, behavior, physiology, emotional regulation, and pain management stand out (76-78); additionally, it is discovered that when physical therapy is combined with it (80). Improvements in pain perception, sleep patterns, and family relationships can be observed, and affective-emotional symptoms can be remitted.

Therefore, psychotherapeutic strategies such as psychoeducation, skills training for body image management, anxiety management, and social skills, problem-solving, and activity planning are effective in improving adaptation, reducing depressive and anxious symptoms, and promoting family and social development of amputee patients (77). In addition to psychotherapeutic interventions, it is important to consider complementary therapies such as art therapy, acupuncture, and music therapy as intervention strategies to acquire tools to improve the quality of life of amputee patients. Among cognitive guidance techniques, mirror therapy has shown benefits in reducing pain and phantom limb sensation in amputee patients (85).

Regarding art therapy, studies have privileged techniques based on the exposition of narratives and the promotion of creative experiences that, in addition to the reduction of affective-emotional symptoms, have favored adaptability, self-concept and quality of life (83).

Finally, the relevance of perceived social support has been reported, which also contributes to emotional regulation and is part of the permanent support expected in amputee patients (84). It is worth analyzing future implications of neuropsychological therapy, noting that there is evidence of the impact that training in executive functions has on behavioral regulation (86,87), emotional (88) state and quality of life (89).

CONCLUSIONS

It is concluded that the most significant affectations at a psychological level for amputee patients are depressive and anxiety symptoms (12). Due to fear of their social adaptability, due to perceptions of handicap and inferiority, which reinforces dependent behavior patterns, which are defined as the biggest

problems for mental health professionals and a source of suffering for patients.

The amputation of a leg can be accepted with less anguish when coping mechanisms (11) are strengthened by the medical process of physical rehabilitation, family support, and psychological intervention. Likewise, the identification and establishment of support networks (84) at the social and institutional level determine the development of tools for the psychological well-being of both the amputee patient and their family.

Psychotherapy allows the assessment and comprehension of the aspects that influence the problematic adaptation of the amputee (79,80,90), providing adequate attention to his family and close social environment; this last aspect also contemplates the psychological orientation of the family members (91) due to the process of accompaniment, there are significant changes in discomfort, the stress of complex management generated by the pain experienced, and the wear and tear in the care and accompaniment of the patient. Therefore, the satisfactory results of the therapeutic processes of different clinical and alternative approaches are evidenced, which are related to the orientation of psychological and emotional well-being and the improvement of the quality of life (79) in the approach of a new personal project.

Therefore, the relevance of having a clinical psychologist in the hospital environment is evident from the professional practice of applying therapeutic techniques that allow the care (92), prevention, management, and approach of emotional, cognitive, and behavioral alterations associated with the medical process, surgical interventions, health monitoring, exercises and physical activities of high demand that the patient must perform to progressively achieve an optimal psychological and psychosocial development in the recovery and impact of their quality of life.

Undoubtedly, the journey of an amputee patient is fraught with unique challenges. It is in this context that the significance of a psychological intervention in their recovery process is underscored. Such an intervention not only aids in the establishment of a new life project but also facilitates the management of their emotions, self-acceptance, and adherence to medical treatment. It equips them with the necessary tools for a successful and permanent recovery, thereby restructuring their activities and occupations in their life plan.

The lack of evidence in third-generation therapies for psychological intervention that has shown sufficient scientific efficacy in the management of depression, anxiety, and traumatic situations is a pertinent feature of the result. It is an opportunity for mental health professionals to contribute with proposals of innovative protocols in skills training that favor the construction of a life project for amputee patients in the cognitive and behavioral changes of greater evidence at present.

REFERENCES

- Godwin Y, Ahmed A, Shaat HY. A review of the first wave of lower limb amputees from the Great March of Return in Gaza: Taking stock and preparing for the task ahead. *Injury*. 2022;53(7):2541-2549.
- Vázquez E, Wiecher E. Los amputados y su rehabilitación. Un reto para el estado. *Academia Nacional de Medicina*. 2016:162.
- Ortegate MA, Sangiovanni S, Díaz MC, Aguilar J, García JI, Asencio-Santofimio H. Epidemiología de diabetes mellitus tipo 2 en la población colombiana y factores de riesgo que predisponen a la amputación de miembros inferiores. *Revisión de la literatura. Saltem Scientia Spiritus*. 2018;4(1):49-56.
- Jiménez K. Ajuste psicosocial en pacientes amputados: La Psicología en el Contexto Sanitario. *Rev Cúpula*. 2017;31(2):8-43.
- Moreno Palacios JA, Moreno Martínez I, Casallo Cerezo M, Maitín Noguera V, Cid Bassaletti C, Vidal Millet C. Factors related to success in the prosthetic fitting of lower limb amputees from vascular etiology. *Rehabilitacion (Madr)*. 2022;56(3):188-194.
- Luengas-C LA, Toloza-C DC, Wanumen LF. Utilización de la Teoría de la Información para evaluar el comportamiento de la estabilidad estática en amputaciones transtibiales. *RISTI - Revista Ibérica de Sistemas e Tecnologías de Informação*. 2020;4(40):15-30.
- Romero-Pisonero E, Varela-González A, Pachano-Parra C, Gómez-López D. Characteristics of patients with major lower limb amputation in a Functional Recovery Unit. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(5):313-315.
- Tavera. Amputación: Más allá de un cambio físico, un cambio mental. *Rev El dolor*. 2014;62(1):20-22.
- Salinas-Durán F, Ahunca LF, Muñoz-Rodríguez DI, Vélez-Jaramillo DA, Abaúnza JMS, Lugo-Agudelo LH. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. *Recomendaciones para el Tratamiento de Rehabilitación en adultos amputados. Iatreia*. 2016.
- Quinde P. Dolor postoperatorio: factores de riesgo y abordaje. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34(1):1-11.
- Quintero M, Silva C. Acompañamiento psicológico a adulto mayor en proceso de duelo por amputación supracondílea: un estudio de caso. *Rev Psicol GEPU*. 2019;10(2):252-271.
- Font-Jiménez I, Llauredó-Serra M, Pallarés-Martí À, García-Hedra F. Factores psicosociales implicados en la amputación. *Revisión sistemática de la literatura. Aten Primaria*. 2016;48(3):207-210.
- Arroyo LD, Burbano JI. Diabetes y pie diabético: una problemática mundial abordada desde la fisioterapia. *Rev Colomb Endocrinol, Diab Metabol*. 2019;6(3):199-208.
- Sarmento T, Luz SCT, Oliveira EF. Physical therapy evaluation in the immediate post-operative period of patients with lower limbs amputation assisted at the hospital bedside. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*. 2021;29:e2884.
- Fábrica G, Peña I, Silva-Pereyra V, Ramos-Arim V. Aprovechamiento de energía, cinemática y estabilidad en la marcha de un paciente con amputación transfemoral sin abordaje de rehabilitación. *Rev Fac Med*. 2018;66(1):59-68.
- García-Mifsud M, Sambrano-Valeriano L, Guirao Cano L, Samitier Pastor CB, Pleguezuelos-Cobo E. Utilidad de la ecografía para el diagnóstico y tratamiento del neuroma ciático en un amputado femoral. *Rehabilitacion (Madr)*. 2014;48(3):192-195.
- Adsuar Pascual K, Serrano Carballo J. Proyecto ARPA: Arteterapia con personas amputadas. Resultados, reflexiones ético-metodológicas y conclusiones del estudio. *Arteterapia Papeles de arteterapia y educación artística para la inclusión social*. 2018;13:119-136.
- Rierola-Fochs S, Merchán-Baeza JA, Minobes-Molina E. Effectiveness of graded motor imagery protocol in phantom limb pain in amputated patient: Protocol of a randomized clinical trial. *PLoS One*. 2022;17(8 August):1-15.
- Sukhera J. Narrative Reviews: Flexible, Rigorous, and Practical. *J Grad Med Educ*. 2022;14(4):414.
- Bae JM. Narrative reviews. *Epidemiol Health*. 2014;36:e2014018.
- Cruz H de La, Aguilar-Kuk EA, Magaña-garcía I, Huerta-espinoza G, Hernández- M. Características clínico-epidemiológicas de las amputaciones traumáticas en el Hospital de Alta Especialidad. *Salud en Tabasco*. 2014;20(3):84-93.

22. Vega García R, Torres Tamayo CN, González Martínez YT, Borroto Pacheco J, Mederos González ME. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes amputados en el Hospital General de Ciego de Ávila. *Mediciego*. 2017;23(4):29-35.
23. Quintero-Quiroz C, Jaramillo Zapata A, De Ossa Jiménez MT, Villegas Bolaños PA. Descriptive study of stump's conditions to users of lower limb prosthetics. *Rev Colomb Med Fís Rehab*. 2015;25(2):94-103.
24. Espinoza V MJ, García S D. Niveles de amputación en extremidades inferiores: repercusión en el futuro del paciente. *Rev Méd Clín Las Condes*. 2014;25(2):276-280.
25. Melguizo-Herrera E, Díaz-Gómez AA, Osorio-Lambis M. Calidad de vida de persona con heridas complejas en Cartagena, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2011;13(6):942-952.
26. Domínguez-Olmedo JM, Pozo-Mendoza JA, Reina-Bueno M. Revisión sistemática sobre el impacto de las complicaciones podológicas de la diabetes mellitus sobre la calidad de vida. *Rev Esp Podol*. 2017;28(1):30-36.
27. Gutiérrez-Carreño A. Amputación de extremidades. ¿Van a la alza? *Rev Mex Angiol*. 2014;42(3):112-114.
28. F. Lamandé JC, Dupré P, Talbot P, Rougale J, Sénégas-Rouvière, Salze O. Prótesis para amputados de miembro inferior. *EMC - Kinesiterapia - Medicina Física*. 2019;40(3):3-7.
29. Chataigneau A, de l'Escalopier N, Borrini L, Mathieu L. Amputaciones y desarticulaciones de los miembros: miembro inferior. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Ortopedia y Traumatología*. 2022;14(3):1-36.
30. Glapa K, Wolke J, Hoffmann R, Greitemann B. Rehabilitation following the amputation of an extremity. *Orthopade*. 2021;50(11):900-909.
31. Bassolino M, Finisguerra A, Canzoneri E, Serino A, Pozzo T. Dissociating effect of upper limb non-use and overuse on space and body representations. *Neuropsychologia*. 2015;70:385-392.
32. Palermo L, Di Vita A, Piccardi L, Trallesi M, Guariglia C. Bottom-up and top-down processes in body representation: A study of brain-damaged and amputee patients. *Neuropsychology*. 2014;28(5):772-781.
33. Reséndiz Vega HR, Serrano Rosales MM. Implicaciones en el movimiento humano de las adaptaciones del esquema e imagen corporal secundarias a una amputación. *ARS MEDICA Rev Cienc Méd*. 2020;45(3):63-71.
34. Espinoza Rodríguez C, Essenwanger Peceros F, Grimaldo M. Experiencia de duelo en adultos mayores amputados por diabetes [Tesis]. [Lima]: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2021.
35. González Reza A, Arce Rodríguez M, Zarza Villegas S. Study on the duel in amputees higher or lower limb. *Rev Electr Psicol Iztacala*. 2017;20(1):35-54.
36. García HV. Experiencia de adaptación de las personas amputadas: la relación entre la prótesis y el bienestar psicológico. *NURE Investigación*. 2022;19(118):1-12.
37. Carvalho-Freitas MN, Aparecida da Silva V, Pedrosa Gomes Tettea R, de Souza Veloso H, Costa Rocha P. Retorno às atividades laborais entre amputados: Qualidade de vida no trabalho, depressão e ansiedade. *Rev Psicol: Organizações e Trabalho*. 2018;18(4):468-475.
38. Pedras S, Meira-Machado L, Couto de Carvalho A, Carvalho R, Pereira MG. Anxiety and/or depression: ¿which symptoms contribute to adverse clinical outcomes after amputation? *J Mental Health*. 2020;0(0):1-9.
39. Mayo AL, Fung V, Hitzig SL, Gould S, Posa S, Summers DeLuca L, et al. Exploring the psychosocial needs of persons with lower extremity amputation and feasibility of internet cognitive behavioural therapy: A qualitative study. *Disabil Rehabil*. 2023;45(24):4025-4034.
40. Miller MJ, Mealer ML, Cook PF, Kittelson AJ, Christiansen CL. Psychometric Assessment of the Connor-Davidson Resilience Scale for People with Lower-Limb Amputation. *Phys Ther*. 2021;101(4):pzab002.
41. Sahu A, Sagar R, Sarkar S, Sagar S. Psychological effects of amputation: A review of studies from India. *Ind Psychiatry J*. 2016;25(1):4.
42. Lindner H, Montgomery S, Hiyoshi A. Risk of depression following traumatic limb amputation-a general population-based cohort study. *Scand J Public Health*. 2020;48(3):289-293.
43. Arya S, Lee S, Zahner GJ, Cohen BE, Hiramoto J, Wolkowitz OM, et al. The association of comorbid depression with mortality and amputation in veterans with peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2018;68(2):536-545.e2.
44. Bozzani A, Arici V, Ragni F. Is There an Important Role for Anxiety and Depression in the Elderly Patient with Critical Limb Ischemia, especially after Major Amputation?" *Ann Vasc Surg*. 2019;58:390.
45. Restrepo JE, Yara EA, Cano Betancur J, Tavera LN. Perfil emocional de un grupo de militares colombianos víctimas de minas antipersona o artefactos explosivos improvisados. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2014;43(2):87-95.
46. Leitón-Espinoza ZE, Cienfuegos-Pastor MR, Deza-Espino MC, Fajardo-Ramos E, Villanueva-Benites ME, López-González A. Emotional impact on the

- way to learn to live with the illness, la diabetes. *Salud Uninorte*. 2018;34(3):696-704.
47. Tonon da Luz S, Bender dos Santos K, Gómez de Castro S, Marín Moreno C, Bercellos de Souza J, Ventosa Lacunza C, et al. Testimonios de españoles amputados de extremidades durante el aislamiento social por la pandemia de la COVID-19: impactos en la movilidad física. *Cuad Psicol Deporte*. 2023;23:260-277.
 48. Demirdel S, Erbahçeci F. Investigation of the Effects of Dual-Task Balance Training on Gait and Balance in Transfemoral Amputees: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020;101(10):1675-1682.
 49. Maimon-Mor RO, Schone HR, Moran R, Brugger P, Makin TR. Motor control drives visual bodily judgments. *Cognition*. 2020;196:104120.
 50. Rackerby R, Lukosch S, Munro D. Understanding and Measuring the Cognitive Load of Amputees for Rehabilitation and Prosthesis Development. *Arch Rehabil Res Clin Transl*. 2022;4(3):100216.
 51. Wong A, Burke CE, Bangura A, O'Hara NN, Mundy L, O'Toole R V, et al. What Outcomes Are Most Important to Patients Following a Lower Extremity Limb-threatening Injury? *Ann Surg*. 2022;277(1):1-10.
 52. Gozaydinoglu S, Hosbay Z, Durmaz H. Body image perception, compliance with a prosthesis and cognitive performance in transfemoral amputees. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019;53(3):221-225.
 53. Melo KC, Tatiana F, Gonçalves D, Costa Da Silva W, Soares AN, Oliveira Da Silva C, et al. A percepção do paciente amputado diante da mudança na imagem corporal. *Rev Enfermagem Atual Derme*. 2020;93(31):31-2020.
 54. Moreira BD, Doyenart R, Gomes KM, Silva LA da. Resposta da prática de 12 semanas de natação sobre saúde mental em indivíduos com amputação de membros. *Extensio: Rev Eletrôn Extensão*. 2021;18(39):36-49.
 55. Estrada CO, Edquen SB, Peraza CH. Body incompleteness in person amputated carrier phantom limb pain: A qualitative study. *Distanásia Em Unidade de Cuidados Intensivos E a Visão De Enfermagem: Revisão Integrativa*. 2014;5(2):564-568.
 56. Ho JT, Saetta G, Lenggenhager B. Influence of bodily states on cognition: A web-based study in individuals with body integrity dysphoria. *J Psychiatr Res*. 2023;159:66-75.
 57. Farro L, Tapia R, Bautista L, Montalvo R, Iriarte H. Características clínicas y demográficas del paciente amputado. *Rev Méd Herediana*. 2012;23(4):240.
 58. Boemer M, Chini G. La Amputación Bajo La Percepción De Quien La Vive: Un Estudio Desde La Óptica Fenomenológica 1 Amputation in the Perception of Those Who Experience It: a Study Under the Phenomenological View a Amputação Na Percepção De Quem a Vivencia: Um Estudo S. *Rev Latinoam Enfermagem*. 2017;15(2):8.
 59. García Peña I. Ética Del Dolor y Terapéutica en la Filosofía Griega. *Disputatio Philosophical Research Bulletin*. 2017;6(7):511-535.
 60. Moreno Palacios JA, Moreno Martínez I, Casallo Cerezo M, Maitín Noguera V, Cid Bassaletti C, Vidal Millet C. Factores relacionados con el éxito en la prototización de amputados de extremidad inferior de etiología vascular. *Rehabilitación (Madr)*. 2022;56(3):188-194.
 61. Muniesa-Portolés JM, Cabra-Martorell M, Samsó-Bardés F. Reincorporación laboral en pacientes con amputación traumática de extremidad superior. *Rehabilitación (Madr)*. 2011;45(2):134-138.
 62. Riaño-Garzón M, Muñoz A. Respuestas emocionales en pacientes con diagnóstico de cáncer. Alemania: Editorial Académica Española; 2012.
 63. Puerta-Gómez A, Lugo-Agudelo LH, Castaño-González A, Posada-Borrero AM, López-Posada JM, Valderrama-Molina CO. Reconstrucción versus amputación en pacientes con lesiones graves del miembro inferior. Recomendaciones basadas en la evidencia para la Guía de Práctica Clínica de personas amputadas de miembro inferior en Colombia. *Iatreia*. 2016;29(4):S72-S81.
 64. Jaramillo SC, Báez VH. Diseño de un programa fisioterapéutico para pacientes con miembros amputados que acuden a la "Fundación prótesis para la vida" de la ciudad de Ibarra en el periodo julio 2012-enero 2013. *Carrera Terapia Física*. 2013;9(2):1-6.
 65. Vega LP. El rol de la terapia física en pacientes amputados de miembro inferior. *Rev Cub Med Fís Rehab*. 2019;8(3):8-9.
 66. Govantes Bacallao Y, Alba Gelabert C, Arias Cantalapiedra A. Protocolo de actuación en la rehabilitación de pacientes amputados de miembro inferior. *Rev Cub Med Fís Rehab*. 2016;8(1):33-43.
 67. Wong CK, Ehrlich JE, Ersing JC, Maroldi NJ, Stevenson CE, Varca MJ. Exercise programs to improve gait performance in people with lower limb amputation: A systematic review. *Prosthet Orthot*. 2016;40(1):8-17.
 68. Cifuentes FEC, Cáceres BTA. Design of prosthesis for transmetatarsal and Chopart amputation. *Ingeniare*. 2022;30(1):180-196.
 69. Paguay Romero M, Mora Merchán R, Zelaya Estrella L, Tóala Reyes A. Localización de la trayectoria de las vías de inserción y remoción de la prótesis parcial metálica removible. Caso clínico. *Rev Científ Dominios Cienc*. 2017;3(4):810-869.

70. Vázquez LB, Quezada MT, Novo CD, Bonne PP, Zamora RS. Influencia de la asimetría de la marcha en el comportamiento biomecánico de las articulaciones de cadera en pacientes con prótesis transfemorales. *Ingeniare Rev Chil Ingen*. 2015;23(2):312-322.
71. Jo SH, Kang SH, Seo WS, Koo BH, Kim HG, Yun SH. Psychiatric understanding and treatment of patients with amputations. *Yeungnam Univ J Med*. 2021;38(3):194.
72. Lamandé F, Dupré JC, Talbot P, Gillet M, Januscevic T, Dréjas-Zielinska M. Amputación del miembro superior. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física Evaluación general. 2014;35(2):1-6.
73. Góngora Rodríguez E, Guirao Cano L, Samitier Pastor B. Actualización en prótesis para amputaciones parciales de mano y dedos. *Rehabilitacion (Madr)*. 2022;56(4):375-382.
74. Meingüer-Cuevas MJ, Cuellar-Hübbe M, Clara-Altamirano MA, Álvarez-Aguilar NP, Mejía-Pérez A, Galindo-Vázquez O, et al. Terapia psicológica como adyuvante en la recuperación del paciente amputado. *J Cancerol*. 2018;5:13-21.
75. Lamandé F, Dupré JC, Baudin O, Cécile F, Mangin C. Rehabilitación de la persona amputada de miembro inferior. EMC - Kinesiterapia - Medicina Física. 2011;32(4):1-22.
76. García HV. Experiencia de adaptación de las personas amputadas: la relación entre la prótesis y el bienestar psicológico. *Nure investigación*. 2022;19(118).
77. Cruzado Rodríguez J, González Sánchez M, Nogueales Alonso J, Rozalén Pinedo M, Fernández-Conde Alracón E. Diseño y experimentación de sistemas de evaluación y tratamiento psicológico de personas que sufren amputaciones traumáticas. *Mapfre Medicina*. 2001;12(2):127-136.
78. Wegener ST, Mackenzie EJ, Ephraim P, Ehde D, Williams R. Self-Management improves outcomes in persons with limb loss. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(3):373-380.
79. Pereira L, Noronha D, Bishop A. Cognitive Behavioral Therapy for Postamputation Chronic Pain: A Case Report. *Cogn Behav Pract*. 2023;30(1):160-168.
80. Bourque MO, Schneider KL, Calamari JE, Reddin C, Stachowiak A, Major MJ, et al. Combining physical therapy and cognitive behavioral therapy techniques to improve balance confidence and community participation in people with unilateral transtibial amputation who use lower limb prostheses: a study protocol for a randomized sham-control clinical trial. *Trials*. 2019;20(1):812.
81. Imaizumi S, Asai T, Koyama S. Agency over phantom limb enhanced by short-term mirror therapy. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:483.
82. Turner AP, Wegener ST, Williams RM, Ehde DM, Norvell DC, Yanez ND, et al. Self-Management to Improve Function After Amputation: A Randomized Controlled Trial of the VETPALS Intervention. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(7):1274-1282.
83. Scorachio FR de S, Teng TK, De Conti MG, Freire TC, Ingham SJM. Arte reabilitação em mulheres amputadas utilizando o mito de Pandora como recurso facilitador de autoestima e qualidade de vida. *Acta Fisiátrica*. 2018;25(1):12-18.
84. Anderson DR, Roubinov DS, Turner AP, Williams RM, Norvell DC, Czerniecki JM. Perceived social support moderates the relationship between activities of daily living and depression after lower limb loss. *Rehabil Psychol*. 2017;62(2):214-220.
85. Gomes Mota I, Souza Reboucas A, Betista Pereira R. Os benefícios da terapia do espelho na redução da dor e da sensação fantasma em amputados de membros inferiores. *Saude dos vales*. 2021;1(1):1-15.
86. Riaño-Garzón M, Quijano MC. La función reguladora del lenguaje, intervención en un caso de trastorno por atención deficitaria. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(1):71-78.
87. Slot PL, Mulder H, Verhagen J, Leseman PPM. Preschoolers' cognitive and emotional self-regulation in pretend play: Relations with executive functions and quality of play. *Infant Child Dev*. 2017;26(6):e2038.
88. Crouch JL, McKay ER, Lelakowska G, Hiraoka R, Rutledge E, Bridgett DJ, et al. Do emotion regulation difficulties explain the association between executive functions and child physical abuse risk? *Child Abuse Negl*. 2018;80(December 2017):99-107.
89. Sanz JH, Wang J, Berl MM, Armour AC, Cheng YI, Donofrio MT. Executive function and psychosocial quality of life in school-age children with congenital heart disease. *J Pediat*. 2018;202:63-69.
90. Zayfert C, Black B. *Cognitive Behavioral Therapy for PTSD*. Guilford Press; 2008:252.
91. Lansford JE, Alampay LP, Oburu P. An international perspective on parenting and family influences on adolescents and young adults. In: *APA handbook of adolescent and young adult development*. Am Psychol Assoc. 2022.p.209-224.
92. Reynoso L, Seligson I. *Psicología clínica de la salud. Un enfoque conductual*. México: El Manual Moderno; 2005.

Can the Proinflammatory Cytokines IL-6 and TNF- α Act as Biomarkers of Autism Spectrum Disorder? A Literature Review

¿Pueden las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α actuar como biomarcadores del trastorno del espectro autista? Una revisión de la literatura

Nasruddin Syam^{1a}, Anwar Mallongi^{2b}, Anwar Daud^{3b}, Muhammad Syafar^{4b}, Alfina Baharuddin^{5a}, Khidri Alwi^{6a}, Wardiah Hamzah^{7a*}

SUMMARY

Background: WHO reports that out of 160 children, one of them has autism spectrum disorder (ASD). Experts estimate that the cause of autism could be heavy metals. This review aims to assess the progress of research on the potential use of IL-6 and TNF- α cytokines as ASD biomarkers. **Methods:** This review uses sources from the PubMed and ScienceDirect databases. The keywords used were IL-6 AND TNF- α AND (Autism OR Autism Spectrum Disorder OR ASD). At the research identification stage, 63 studies were obtained, and after the screening, 12 studies were found that met the requirements for a review. **Results:** Some of the included studies showed differences in the expression

levels of IL-6 and TNF- α in ASD children and controls, although not all. Proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α have been demonstrated to increase in ASD children's brains, although the mechanism is not yet understood. **Conclusions:** Despite inconsistent findings, evidence suggests that children with ASD show increased plasma expression levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α . More in-depth and integrated research is needed to prove that IL-6 and TNF- α have the potential to be biomarkers of ASD.

Keywords: IL-6, TNF- α , autism spectrum disorder.

RESUMEN

Antecedentes: La OMS informa que, de 160 niños, uno de ellos presenta Trastornos del Espectro Autista (TEA). Los expertos estiman que la causa del autismo podrían ser los metales pesados. Esta revisión tiene como objetivo evaluar el progreso de la investigación sobre el uso potencial de las citocinas IL-6 y TNF- α como biomarcadores de TEA. **Métodos:** Esta revisión utiliza fuentes de las bases de datos PubMed y ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas fueron IL-6 AND TNF- α AND (Autism OR Autism Spectrum Disorder OR ASD). En la etapa de identificación de la investigación se obtuvieron 63 estudios, luego del cribado se encontraron 12 estudios que cumplieron con los requisitos para su revisión. **Resultados:** Algunos de los estudios incluidos mostraron diferencias en

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.17>

ORCID: 0000-0001-6438-1154^{2b}

ORCID: 0000-0002-6236-6097^{3b}

ORCID: 0000-0002-3667-7342^{4b}

^aFaculty of Public Health, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia,

^bFaculty of Public Health, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

*Corresponding author: Wardiah Hamzah. E-mail: wardiah.hamzah@gmail.com

Recibido: 5 de marzo 2024

Aceptado: 17 de junio 2024

los niveles de expresión de IL-6 y TNF- α en niños con TEA y controles, aunque varios otros no. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α aumentan en el cerebro de los niños con TEA, aunque aún no se comprende el mecanismo. **Conclusiones:** A pesar de los hallazgos inconsistentes, alguna evidencia sugiere que en los niños con TEA ocurre un aumento de los niveles de expresión plasmática de citoquinas proinflamatorias, incluidas IL-6 y TNF- α . Se necesita una investigación más profunda e integrada para demostrar que la IL-6 y el TNF- α tienen el potencial de ser biomarcadores del TEA.

Palabras clave: IL-6, TNF- α , trastorno del espectro autista.

INTRODUCTION

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a pervasive developmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction and repetitive and restricted patterns of behavior, interests, or activities (1). World Health Organization (WHO) reports the estimated global average prevalence of ASD is 62/10 000, or one in 160 children suffer from ASD (2).

The etiology of ASD is thought to involve an interaction between genetic (3,4), environmental (5), and immune (5,6) risk factors in the prenatal, perinatal, and postnatal periods. Changes in the immune system, such as cytokines, play a role in the incidence of ASD (7).

Cytokines function as messengers (8), linking innate and adaptive immune system cells. The immune system responds to infection, antigens, and associated immune challenges and involves many biological processes. Cytokines stimulate and activate the immune system and induce its synthesis and the synthesis of other cytokines. Cytokines can be grouped according to the type of response, namely proinflammatory and anti-inflammatory signaling and adaptive immunity (9).

Several cytokines showed an increase in the brains of ASD children, such as interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and macrophage chemo-attractant protein-1 (MCP-

1). Additionally, the cerebrospinal fluid of autistic children has been shown to have significantly higher levels of MCP-1, IL-8, and other pro-inflammatory molecules (10,11). These findings suggest that the immune system and cytokines play an important role in the pathogenesis of autism.

Changes in cytokine expression levels can be used as biomarkers to identify ASD (7). Several cytokines are relevant for proinflammatory biomarkers, such as IL-6 and TNF- α . TNF- α is a central regulator of inflammation and is elevated in the cerebrospinal fluid of children with ASD (12). Evidence is now available to accept the concept that the brain recognizes cytokines, among them IL-6 as molecular signals of sickness. Interleukin 6 (IL-6), promptly and transiently produced in response to infections and tissue injuries, contributes to host defense by stimulating acute phase responses, hematopoiesis, and immune reactions. Although its expression is strictly controlled by transcriptional and posttranscriptional mechanisms, dysregulated continual synthesis of IL-6 plays a pathological effect on chronic inflammation and autoimmunity. In the nervous system, the classical proinflammatory cytokine interleukin-6 (IL-6) plays essential roles in the development, differentiation, regeneration, and degeneration of neurons but acts as a molecule with both beneficial and destructive potentials (13).

This literature review aims to assess the potential use of IL-6 and TNF- α cytokines as ASD biomarkers.

METHOD

This study included the literature related to the expression of IL-6 and TNF- α in children with ASD. Articles were then selected with pre-determined inclusion and exclusion criteria. Articles on IL-6 and TNF- α expression differences in children with ASD were sourced from the PubMed and ScienceDirect databases. The keywords used were IL-6 AND TNF- α AND (Autism OR Autism Spectrum Disorder OR ASD). At the research identification stage, 63 studies were obtained. The criteria for inclusion

of research in this review were published from 2017 to the present. After screening, 12 studies were found that met the requirements for review.

RESULTS

A review of 12 selected studies showed differences in IL-6 and TNF- α expression levels in ASD (Table 1).

Interleukin-6

Soon after its discovery, it was demonstrated that some astrocytoma and glioma lines expressed the classical proinflammatory cytokine IL-6 when stimulated with IL-1 β , which prompted speculation that IL-6 could have a role in the central nervous system as molecular signals of sickness, where IL-6 play an essential role in the development, differentiation, regeneration, and degeneration of neurons (13). IL-6 is an important driver of acute and chronic inflammation and has been reported to act as a T-cell survival factor (26).

Table 1. Research on IL-6 and TNF- α expression levels in ASD

Biomarkers	Author	Ncase Ncontrol Age	Conclusion
IL-6 and TNF- α	Hughes et al., 2022 (14).	25 20 5-6 y	There is a difference in the level of IL-6 expression after lipopolysaccharide stimulation
IL-6 and TNF- α	Ahmad et al., 2019 (15).	53 28 3-12 y	Increased expression of TNF- α and IL-6 in children with ASD
IL-6 and TNF- α	Kutuk et al., 2020 (16).	195 162 \pm 7 y	IL-6 levels were higher in children with ASD than controls, while TNF- was no difference.
IL-6 and TNF- α	Guloksuz et al., 2017 (17)	75 35 3-7 y	The pro-inflammatory cytokine TNF- α is increased
IL-6 and TNF- α	Shen et al., 2019 (18)	30 30 2-6 y	There are differences in the inflammatory response of peripheral blood mononuclear cells (PBMC), especially TNF- α and IL-6, in autistic children compared to healthy controls
IL-6 and TNF- α	Cao X et al., 2021 (19)	45 41 2-19 y	There is a potential mechanistic relationship between dysbiotic levels of specific butyrate-producing gut microbiota and overexpression of the cytokines TNF- α and IL-6 in children with autism
IL-6	Ning J et al., (2018) (20)	102 41 2-8 y	IL-6 levels in the combination of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in children with autism are higher than in healthy controls
IL-6 and TNF- α	Ferencova et al., 2023(21)	20 20 \pm 12 y	There was an increase in IL-6 levels in ASD adolescents compared to controls, but there was no increase in TNF- α levels
TNF- α	Naglaa et al., 2020 (22)	30 35 2-10 y	TNF- α concentrations were significantly higher in children with ASD compared with controls
IL-6 and TNF- α	Nadeem et al., 2022 (23)	30 30 2-8 y	The inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α were increased in B cells of ASD subjects, when compared with a group of normal children
IL-6 and TNF- α	Ben Othman et al., 2021(24).	24 0 4-10 y	TNF- α plasma level is high (>5pg/mL), plasma IL-6 level is relatively normal
IL-6 and TNF- α	Prosperi et al., 2019 (25).	85 0 3-6 y	The pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-6 are lower than reported

IL-6 has been related to the prevalence of autism spectrum disorder. In effect, Hughes et al. demonstrated an increased innate inflammatory cytokine, such as IL-6, in ASD; however, the origin of excess IL-6 in ASD has not been identified. This author explored the specific responses of circulating monocytes from autistic children, where isolated CD14⁺ monocytes from whole blood were stimulated for 24 h under three conditions: media alone, lipoteichoic acid to activate TLR2, and lipopolysaccharide to activate TLR4, finding that after TLR4 activation, CD14⁺ monocytes from autistic children produce increased IL-6 compared to monocytes from children with typical development. IL-6 concentration is also correlated with worsening restrictive and repetitive behaviours. These findings suggest dysfunctional activation of myeloid cells and may indicate that other cells of this lineage, including macrophages and microglia in the brain, might have a similar dysfunction (14). Likewise, Ahmad et al. assessed whether IL-16 expression is associated with immune dysfunction in children with ASD, examining IL-16 expression in CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺, CCR3⁺, and CXCR7⁺ cells in typically developing (TD) controls and children with ASD using flow cytometry in peripheral blood mononuclear cells, showing that IL-6 expression is increased significantly in children with ASD compared with TD control, suggesting that IL-16 expression could play an essential role in immune alteration in children with ASD (15). Furthermore, Kutuk et al. (16) determined the expression levels of several interleukins in peripheral blood mononuclear cells of children with ASD and healthy controls to determine the contributions of cytokines to ASD. The study included 195 children with ASDs (80.5 % male) and 162 controls (73.6 % male) in Türkiye, showing that most ASD children with severe autistic symptoms had higher levels of IL-6 (16). Shen et al. study on peripheral blood mononuclear cell (PBMC) protein expression in children with autism compared with healthy controls using isobaric tags for relative and absolute quantitation proteomic approaches, showed differences in IL-6 levels (18). Similar results showing overexpression of the cytokine IL-6 in children with autism compared to controls in the dysbiotic gut microbiota and dysregulation of cytokine profile study (19). In China, a study on

102 children with autism, showed that IL-6 levels in the combination of macrophage migration inhibitory factor (MIF) were higher than healthy control children (20). Likewise, Nadeem et al. research regarding the imbalance of inflammatory cytokines showed that IL-6 increased in B cells of ASD subjects when compared with a group of normal children (23).

On the contrary, Ben Othman et al. studied 24 paediatric outpatients with ASD at the Tunisian Military Hospital and showed that IL-6 blood levels were relatively normal (24). In addition, in a study by Prospero et al. in 85 ASD preschool children, the proinflammatory cytokine IL-6 was lower than that reported in a previous study in children with systemic inflammatory conditions (25). However, these two studies did not have a control of healthy children.

Tumor Necrosis Factor- α

TNF- α is a proinflammatory cytokine produced by monocytes, macrophages, and other immune cells such as B cells and activated T cells (27). TNF- α is a central regulator of inflammation and is elevated in the cerebrospinal fluid of children with ASD (12).

Research conducted by Ahmad et al. in 53 children with ASD and 28 control children in Saudi Arabia showed an increase in TNF- α expression in children with ASD compared to controls (15). The same study in ASD children in Tunis showed high plasma levels of TNF- α (>5pg/mL) (24). The increase in the proinflammatory cytokine TNF- α was also seen in the research report of Guloksuz et al. in 75 children with autism in Istanbul, Türkiye (17). Likewise, research conducted on 35 children with autism in Egypt showed that TNF- α concentrations were significantly higher in children with ASD compared to controls (22).

A study of peripheral blood mononuclear cell (PBMC) protein expression in 30 children with autism at the Maternal and Child Health Hospital of Baoan, Shenzhen, China showed differences in levels of TNF- α (18). Similarly, Cao et al. on 45 children with autism at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, China, showed overexpression of the

cytokine TNF- α (19), and Nadeem demonstrated that inflammatory cytokine TNF- α increased in B cells of ASD subjects (23).

TNF- α can also be used as a marker for autism in adolescents. The research findings found a significant difference in the concentration of TNF- α compared to healthy adolescent controls (19,21). However, studies showed no difference in TNF- α expression levels in children with ASD compared to controls (14,16). In a study by Prosperi et al. in 85 ASD preschool children, the proinflammatory cytokine TNF- α was lower than that reported in a previous study in children with systemic inflammatory conditions (25).

DISCUSSION

Previous studies have shown that cytokines are elevated in the blood, brain, and cerebrospinal fluid of ASD subjects (28). Proinflammatory cytokines such as IL-6 and TNF- α have been demonstrated to increase in the brains of ASD children, although the mechanism is not yet understood. The ASD child shows symptoms of autism such as impaired communication and social interaction and restricted and repetitive behavior.

Proinflammatory cytokine IL-6 is a component of the first immune response. It causes an inflammatory reaction that triggers subsequent adaptive immunological reactions, such as the proliferation and activation of T cells (26).

TNF- α is a proinflammatory cytokine produced by monocytes, macrophages, and other immune cells such as B cells and activated T-cells (27). TNF- α is a central regulator of inflammation and is elevated in the cerebrospinal fluid of children with ASD (12).

Antigens that enter the body will carry out an immune response, and macrophages carry out phagocytosis of foreign antigens. Foreign antigens present in macrophage cells will immediately be recognized by the major histocompatibility complex (MHC) gene (29). Interleukin-2 activates Th-cells (Thelper), which

are then differentiated into Th1-cells and Th2-cells (5). Th2 cells will stimulate B cells by secreting IL-6 cytokines. B cells then produce plasma cells and memory cells. Plasma cells produce immunoglobulin A (Ig-A) antibodies. Ig-A is a glycoprotein molecule attached to the α chain. Ig-A then binds to the antigen (7,30,31).

Immune responses that do not function appropriately against antigens, such as a decrease in IFN- γ , IL-6, TNF- α , and Ig-A, will cause neurodevelopmental disorders through their effects on epigenetic modifications in the brain (32).

A postmortem study conducted on ASD found two brain abnormalities in the limbic system, namely the amygdala and hippocampus, which regulate emotions, aggressiveness, sensory input, and learning processes (33). The level of the disorder is then manifested in disturbances in the development of communication, social interaction, and observable behavior (3,34).

The general evidence suggests increased plasma levels of pro-inflammatory cytokine expression, including IL-6 and TNF- α . The inconsistency found may be due to phenotypic and neurobiological heterogeneity in children with ASD (17).

CONCLUSION

Research examining the relationship between the expression levels of IL-6 and TNF- α and ASD includes a variety of complex factors. This literature review examines the potential use of IL-6 and TNF-cytokines as ASD biomarkers. The authors browse the literature related to this, and although they try to find a study free from bias, they cannot avoid it altogether.

Although the findings are inconsistent, several research results show increased expression levels of pro-inflammatory cytokines. More in-depth and integrated research is needed to prove that IL-6 and TNF- α are potential biomarkers of ASD and to determine the diagnosis of ASD, no longer just based on clinical symptoms.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association A. DSM-5-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edit. Textbook of Psychiatry for Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorder. 2022;951-952.
2. WHO. Autism spectrum disorders. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
3. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):936-943.
4. Johnson CR, Brown K, Hyman SL, Brooks MM, Aponte C, Levato L, et al. Parent training for feeding problems in children with autism spectrum disorder: Initial randomized trial. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(2):164-175.
5. Hughes HK, Mills Ko E, Rose D, Ashwood P. Immune dysfunction and autoimmunity as pathological mechanisms in autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:1-26.
6. Ravaccia D, Ghafourian T. Critical role of the maternal immune system in the pathogenesis of autism spectrum disorder. *Biomedicines*. 2020;8:1-21.
7. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience Bull*. 2017;33:194204.
8. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): Possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36: 67-81.
9. Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2015;20(4):440-446.
10. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81.
11. Capano L, Dupuis A, Brian J, Mankad D, Genore L, Hastie Adams R, et al. A pilot dose finding study of pioglitazone in autistic children. *Mol Autism*. 2018;9(1):1-14.
12. Chez MG, Dowling T, Patel PB, Khanna P, Kominsky M. Elevation of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cerebrospinal Fluid of Autistic Children. *Pediatr Neurol*. 2007;36(6):361-365.
13. Dantzer R. Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:247-264.
14. Hughes HK, Onore CE, Careaga M, Rogers SJ, Ashwood P. Increased Monocyte Production of IL-6 after Toll-like Receptor Activation in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD) Is Associated with Repetitive and Restricted Behaviors. *Brain Sci*. 2022;12(2):1-13.
15. Ahmad SF, Ansari MA, Nadeem A, Bakheet SA, AL-Ayadhi LY, Attia SM. Elevated IL-16 expression is associated with development of immune dysfunction in children with autism. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(2):831-838.
16. Kutuk MO, Tufan E, Gokcen C, Kilicaslan F, Karadag M, Mutluer T, et al. Cytokine expression profiles in Autism spectrum disorder: A multi-center study from Turkey. *Cytokine*. 2020;133:1-8.
17. Guloksuz SA, Abali O, Cetin EA, Gazioglu SB, Deniz G, Yildirim A, et al. Elevated plasma concentrations of S100 calcium-binding protein B and tumor necrosis factor-alpha in children with autism spectrum disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2017;39(3):195-200.
18. Shen L, Feng C, Zhang K, Chen Y, Gao Y, Ke J, et al. Proteomics study of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in autistic children. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:1-16.
19. Cao X, Liu K, Liu J, Liu YW, Xu L, Wang H, et al. Dysbiotic Gut Microbiota and Dysregulation of Cytokine Profile in Children and Teens With Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci*. 2021;15:1-14.
20. Ning J, Xu L, Shen CQ, Zhang YY, Zhao Q. Increased serum levels of macrophage migration inhibitory factor in autism spectrum disorders. *Neurotoxicology*. 2019;71:7-5.
21. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, Hrtanek I, Bujnakova I, Kovacova V, et al. Peripheral Inflammatory Markers in Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder at Adolescent Age. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):1-27.
22. Abd-Allah NA, Ibrahim OM, Elmalt HA, Shehata MA, Hamed RA, Elsaadouni NM, et al. Thioredoxin level and inflammatory markers in children with autism spectrum disorders. *Middle East Curr Psychiatry*. 2020;27(1):1-7.
23. Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, AL-Ayadhi LY, Sarawi W, Attia SM, et al. Imbalance in pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines milieu in B cells of children with autism. *Mol Immunol*. 2022;141.
24. Ben Othman A, Slama H, Cherif E, Azaiez M, Gharsallah H. Inflammatory cytokines dysfunction in autism spectrum disorder. *Eur Psychiatry*. 2021;64(S1).

CAN THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES IL-6 AND TNF-A ACT AS BIOMARKERS

25. Prosperi M, Guiducci L, Peroni DG, Narducci C, Gaggini M, Calderoni S, et al. Inflammatory biomarkers are correlated with some forms of regressive autism spectrum disorder. *Brain Sci.* 2019;9(12):1-14.
26. Li B, Jones LL, Geiger TL. IL-6 Promotes T-cell Proliferation and Expansion under Inflammatory Conditions in Association with Low-Level ROR γ t Expression. *J Immunol.* 2018;201(10):2934-2946.
27. Jung MK, Lee JS, Kwak JE, Shin EC. Tumor necrosis factor and regulatory T cells. *Yonsei Medical Journal.* Yonsei University College of Medicine. 2019;60:126-131.
28. Wei H, Chadman KK, McCloskey DP, Sheikh AM, Malik M, Brown WT, et al. Brain IL-6 elevation causes neuronal circuitry imbalances and mediates autism-like behaviors. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2012;1822(6):831-842.
29. Nabgha-e-Amen, Eqani SAMAS, Khuram F, Alamdar A, Tahir A, Shah STA, et al. Environmental exposure pathway analysis of trace elements and autism risk in Pakistani children population. *Sci Total Environ.* 2020;712.
30. Eftekharian MM, Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Arsang-jang S, Ganji M, et al. Cytokine profile in autistic patients. *Cytokine.* 2018;108:120-126.
31. Gong W, Qiao Y, Li B, Zheng X, Xu R, Wang M, et al. The Alteration of Salivary Immunoglobulin A in Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry.* 2021;12.
32. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2015;26;6:107.
33. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018;392(10146):508-520.
34. Nardone S, Elliott E. The interaction between the immune system and epigenetics in the etiology of autism spectrum disorders. *Frontiers in Neuroscience.* 2016;20:1-9.

Menstrual Migraine: Use of Steroid Hormones

Migraña menstrual: uso de hormonas esteroideas

José Núñez-Troconis

SUMMARY

Menstrual migraine is a condition in females where headaches are linked with menstruation. Hormonal fluctuations could have a key role in migraine pathogenesis, as several women experience that their migraine attacks correlate with their menstrual cycle. Estrogen withdrawal appears to have a significant role in migraine associated with menstrual cycles, even though its pathophysiology is not well known. Although clinical and basic science studies have advanced our understanding of the mechanisms of sex hormones, many questions remain, and our understanding of this topic continues to evolve. This article highlights the use of sexual hormones in women who suffer from menstrual migraine.

Keywords: Headaches, menstrual migraine, estrogen therapies, combined hormonal contraceptive, oral contraceptives, phytoestrogens

RESUMEN

La migraña menstrual es una afección que afecta a las mujeres que se relaciona con la menstruación. Las fluctuaciones hormonales podrían tener un papel clave en la patogénesis de la migraña, ya que muchas mujeres experimentan ataques de migraña que se correlacionan con su ciclo menstrual. La abstinencia de estrógenos parece tener un papel importante en la migraña asociada con los ciclos menstruales, aunque su fisiopatología no se conoce bien. Aunque los estudios clínicos y de ciencia básica han avanzado en nuestra comprensión de los mecanismos de las hormonas sexuales, aún quedan muchas interrogantes y nuestra comprensión de este tema continúa evolucionando. Este artículo destaca el uso de hormonas sexuales en mujeres que sufren migraña menstrual.

Palabras clave: Dolores de cabeza, migraña menstrual, terapias con estrógenos, anticonceptivos hormonales combinados, contraceptivos orales, fitoestrógenos.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.18>

ORCID: 0000-0002-5334-7265

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Zulia
Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de
Medicina No XXXVII
Miembro Emérito de la Academia de Medicina del Zulia

Autor de correspondencia: José Núñez-Troconis, E-mail: jtnunezt@gmail.com

Recibido: 14 de junio 2024

Aceptado: 19 de julio 2024

INTRODUCTION

Migraine is a disabling headache characterized by moderate to severe head pain, usually accompanied by nausea, photophobia, phonophobia, and osmophobia (migraine without aura, MO); 30 % of patients' migraine attacks are preceded by transient focal neurologic symptoms, which are called aura (migraine with aura, MA). Migraine has a high socio-economic impact. In fact, during migraine attacks, most migraineurs

reported severe impairment or the need for bed rest and almost 40 % of migraine patients have five or more headache days monthly (1). Worldwide, millions of patients suffer from migraine headaches (2). Migraine prevalence varies by race and geography (3). Despite regional variations, headache disorders are a worldwide problem, affecting people of all ages, races, income levels, and geographical areas. In 2016, the World Health Organization (WHO) (4) estimated that the prevalence among adults of current headache disorders (symptomatic at least once within the last year) is about 50 % worldwide.

Half to three-quarters of adults aged 18-65 years in the world have had headaches in the last year, and among those individuals, 30 % or more have reported migraine. Headache on 15 or more days monthly affects 1.7-4 % of the world's adult population. The prevalence of migraine during childhood is similar in boys and girls. Still, after puberty, it rises differently in sexes, becoming two to three times more prevalent in women than in men, with 17 % of all women meeting the diagnostic criteria for migraine (5). Four of every ten women and two of every ten men will contract migraine in their lifetime, most before age 35 years (6). More than 50 % of women with migraine report an association between migraine and menstruation (1-10). For most women with menstrual attacks, migraine also occurs at other times of the month (11). Fewer than 10 % of women report migraine exclusively with menstruation and at no other time of the month (9-12).

The incidence of migraine headaches increases significantly between the ages of 15 and 19 years, peaks in women in their late 30s to early 40s, and falls after menopause (8). Up to 70 % of women with migraine headaches observe an association with menses; 7 %-25 % have pure menstrual migraine (MM), and the remainder have menstrual-related migraines (MRM) (5,13). Most MM attacks are without aura, even in women who have attacks with aura at other times of the cycle (7,11). Compared with headaches that occur at different times of the month, MM is usually more resistant to treatment, generally not associated with aura, of longer duration, and associated with more functional disability (14,15).

Lipton et al. (16) reported that 85 % of 389 people with migraine reported substantial reductions in their ability to do household work and chores, 45 % missed family social and leisure activities, and 32 % avoided making plans for fear of cancellation due to headaches. Work-related disability is more often reported for premenstrual migraines than for non-menstrual attacks ($p = 0.006$) (17). Similarly, less than 50 % productivity time is greater for menstrual than non-menstrual attacks ($p = 0.01$) (18). Disability does not only affect the individual but also extends to the family and work environment. In one study, MacGregor et al. (9) found that living with or being related to a migraineur decreased non-migraineurs' ability to participate in home/family life (moderate/significant impact, 49 %) and social/leisure activities (moderate/significant impact, 47 %).

The prevalence of migraine is relatively high during perimenopause, especially in women with a history of MM (19). In the Women's Health Study, 11 % of more than 17 000 postmenopausal female health professionals reported migraine; current users of hormone therapy were more often affected than never users (OR = 1.42; 95 % CI = 1.24-1.62), and prevalence correlated with the dose of estrogen therapy (20).

The objective of this narrative review article is to review and analyze the use of different hormonal therapies on women who suffer from MM.

MATERIAL AND METHODS

The present narrative review was conducted to investigate and analyze recent and relevant studies about MM and the use of hormonal therapy. Studies published in the English and Spanish languages were included in the review. Following the PRISMA guidelines, we identified published studies through a systematic and electronic review of PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, and Embase literature searches. Web of Knowledge, DOAJ. Google Scholar for original articles written in English, Scielo, Lantidex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in the Spanish language. The searches included the keywords

(Mesh): headache, migraine, menstrual migraine, and the following search terms: (“headache,” AND “migraine” AND “menstrual migraine OR hormone treatment OR combined hormone contraceptives OR oral contraceptive OR phytoestrogens”).

Selection criteria included randomized clinical trials, observational trials, open-label non-randomized trials, and reviews. Publications from 1970 to April 2024 were reviewed and analyzed. The author evaluated the electronic search and eligibility of the studies.

Hormonal therapy

Different authors have discouraged the hormonal treatments contained in migraineurs, especially in those with MA, due to an increased risk of ischemic stroke and venous thromboembolism (VTE). Women who have MA have twice the risk of stroke as women without migraines (5.9 vs. 2.5 events per 100 000 persons annually), and the risk is nearly six times as great with contraceptive use (14.5 events per 100 000 persons) (1,21-24).

However, there are two main categories of hormonal treatments evaluated in MM prevention: 1. Combined hormonal contraception (CHC): oral, vaginal ring, and patches, to avoid unintended pregnancies with different regimens and doses of ethinylestradiol (EE) administration according to the duration of the hormone-free interval (standard regimens 21/7, variable extended regimens, continuous regimens without hormonal-free interval (HFI); 2. Estrogen treatments do not ensure contraception, which replaces the fall in estrogen during the perimenstrual period both in patients with MM and in those with premenstrual migraine (PMM) (5,7,25).

Data on hormonal treatments in MM prevention are scarce and heterogeneous, but they suggest their ease of use, versatility, and good safety profile (23). They have been administered as short-term preventive strategies during the perimenstrual period to replace the fall in endogenous estrogens in those suffering from PMM with predictable menstruations (7,25).

They have also been administered at low doses in a continuous modality to counterbalance physiological hormonal fluctuations or in combination with progestogens to stabilize hormonal levels and ensure contraception (22).

Estrogens

Estradiol

Perimenstrual estrogen can only be used when menstruation is regular and predictable. If the woman has an intact uterus, no additional progestin is necessary as long as she is ovulating regularly (7). Macgregor et al. (7,25) recommended prophylactic use during the perimenstrual period of 1.5 mg estradiol (E₂) gel applied daily, 2 to 3 days before expected menstruation for seven days. Alternatively, 100 µg E₂ transdermal patches can be used from 2 to 3 days before expected menstruation until the 4th or 5th day of menstruation (twice a week). The study showed that some women who responded to E₂ supplementation experienced a delay in the onset of attacks when additional E₂ administration was stopped. The authors (7, 14) suggest extending the use of the gel until day 7 of the menstrual cycle but reducing the dose in the last two days.

Combined Hormonal Contraception

Combined Oral Contraception

In 2019, WHO reported that 16 % (151 million) of women between 15-49 years old were using combined oral contraceptives (COC), which are the most common method of reversible contraception in the United States (26). The combined oral contraceptives composition has continuously evolved over the years to improve safety, efficacy, tolerability, and non-contraceptive benefits. While the estrogen (E) component has remained predominantly the same, ethinyl estradiol (EE), due to its good bioavailability, formulations have varied significantly in terms of progestogens (23,27). The estrogen component of modern combined oral contraceptives has been implicated in increasing stroke associated with migraine with

aura. Women who have MA have twice the risk of stroke as women without migraines (5.9 vs. 2.5 events per 100 000 persons annually). The risk is nearly six times as great with contraceptive use (14.5 events per 100 000 persons) (22); because of this, WHO and the Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC) (28) have MA as an absolute contraindication to use COC. Concerns over dose-dependent health risks (e.g., venous thromboembolism [VTE] and cardiovascular [CV] events), mainly associated with EE, have led to the development of alternative formulations with either reduced doses of EE, natural E, less androgenic progestogens or different routes of administration (29). Combined oral contraceptives are the most popular type of CHC, with a wide range of hormones, doses, and regimes. The estrogenic component is mainly EE, usually in a 20-30 μg dosage. Still, the newest formulations today also deliver natural forms of estrogen, such as E₂, estradiol valerate (E₂V), the ester of E₂, and estetrol (E₄), a fetal form of estrogen (30). The progestogenic component ensures the efficacy of the contraceptive and includes several types of progestogens at different doses depending on their biological potency (31). The most common way of administrating COCs is the 21/7 regimen, seven days of hormone-free interval (HFI) (32).

As mentioned before, since 2004, the World Health Organization (33,34) recommended that women with MA, because of the increased risk of ischemic stroke (35), should not use COCs. In 2016, the US CDC updated its medical eligibility criteria for contraceptive use in various medical conditions. In the case of MA, the guidelines note limitation to the use of combined hormonal contraceptives, regardless of the patient's age. The consensus was that the risk associated with combined hormonal contraception typically outweighs its benefits, noting "an unacceptable health risk if the contraceptive method is used" (24,28). However, the American Headache Society and the International Headache Society are less definitive about the contraindications of COC and recommend an individualized decision concerning OC that is based on benefits and risks, especially in the absence of other risk factors for stroke, such as age older than 35 years, tobacco use, hypertension, alcohol use, obesity, diabetes, or hyperlipidemia (36,37).

The availability of regimens with a shorter (6, 4, or 2 days) or absent HFI prevents the worsening of the migraine that sometimes characterizes the HFI. Indeed, observational studies showed that the reduction or the absence of HFI led to a significant decrease in the frequency, intensity, and duration of migraine attacks (38-40). Another strategy to improve MM during COC use would be an estrogenic supplementation during the HFI to prevent estrogen withdrawal (40,41). Both therapeutic approaches suggest that inhibiting the fall in estrogen or its replacement may be effective in the prevention of menstrual-related migraine: MM and PMM.

Short hormone-free interval

A significant amount of evidence has demonstrated the positive impact of a shorter HFI on MM. A prospective randomized study compared the administration of a COC containing 20 μg EE and 3 mg drospirenone (DRSP) in a standard 21/7 versus a 24/4 regimen in women suffering from PMM; patients receiving the 24/4 regimen reported a significantly lower intensity and duration of migraine attacks occurring during menstruation since the first cycle, and results gradually improved throughout the study period (37). Another prospective study evaluated the impact of a 26/2 regimen with a natural estrogen step-down (E₂V from 3 mg down to 1 mg) and a progestin step-up approach dienogest (DNG from 2 mg to 3 mg) in women with MRM, both switchers from a standard 21/7 COCs and never users, overall, women reported a significant reduction in headache frequency and duration, and acute medication consumption ($p < 0.001$) (39).

Estrogen supplementation during the HFI

Calhoun (40) evaluated the impact on MRM of a 21-day treatment with COC containing 20 μg EE followed by a 7-day treatment with 0.9 mg of oral conjugated equine estrogens (CEE) in women with MRM. He found that all patients reported a 50 % reduction in headache days per cycle and a remarkable reduction in headache severity with estrogenic supplementation in the HFI. Transdermal patches represent another route to replace the fall in estrogen during COCs HFI:

a crossover randomized placebo-controlled trial showed that 50 μg E_2 patches tended to reduce the frequency and severity of headaches and the occurrence of some bothersome migraine-related symptoms such as nausea, but the results were not statistically significant when compared with the placebo (41).

Extended and continuous regimens

Two further studies evaluated the extended and continuous administration of COCs for 168 days, both in patients with MRM (42) and in patients without migraine but reporting headaches during a 21/7 COCs regimen (43). The first study compared patients who previously received 21/7 COCs with never-user patients. The study population underwent a 168-day COC with 20 μg EE and 150- μg levonorgestrel (LNG). A 4-day hormone-free interval was scheduled after 84 days of continuous treatment (extended regimen) or in the case of reported bleeding (flexible regimen). Overall, the hormonal treatment led to a lower headache severity and disability in patients with MRM, and these results did not differ between patients previously receiving COCs in a 21/7 regimen and never-user patients (44). The second study prospectively compared the evolution of the headache in a sample of switchers from a 21/7 regimen to a 168-day regimen with 30 μg EE and 3 mg DRSP. Headache severity was significantly reduced during the 168-day COC, specifically in those who had previously reported more severe headaches during the 21/7 administration. Sacco et al. (22) mentioned that women with and without headaches supported more significant benefits of the extended regimen over the conventional one.

Finally, low-dose estrogen can be used even in women who have a simple visual aura, with careful monitoring and immediate discontinuation if the auras worsen. Preparations containing very low doses of estrogen (e.g., 10 to 20 μg of EE) are not clearly linked to the risk of stroke, as compared with the higher doses (e.g., 30 to 50 μg) investigated in earlier studies (37,40). In addition, a new era of contraception is coming using natural estrogens, including $17\beta\text{-E}$, E_2V , and E_4 (a native estrogen of fetal origin). These

show promise for conferring a lower risk of cardiovascular complications than that associated with EE and thus may become the most suitable option in women with migraine who need or want combined hormonal contraception (5,37).

Contraceptive Vaginal Ring

The transvaginal ring is an alternative route of administration of CHC. It releases 15 μg /day of EE and 120 μg /day of etonogestrel (ENG) and its typical use follows a 21/7 regimen, with three weeks of vaginal delivery plus one ring-free week; the vaginal route gives the advantage of stable hormonal levels during the 21-days of insertion (44). One study evaluated the efficacy of transvaginal hormonal treatment administered in an extended regimen in preventing MRM with aura (45). A significant reduction in aura frequency and an MRM resolution was observed in 91.3 % of patients. This was consistent with the stable hormonal levels and the absence of fluctuations allowed by the extended regimen (44). The study did not provide safety data, but the authors speculated that a decreased aura frequency might positively affect the risk of stroke as directly related to the frequency of auras (45,46).

Transdermal Estradiol Patches

The transdermal route is not affected by gastric absorption and hepatic catabolism. Moreover, transdermal E_2 has less impact on the synthesis of hepatic proteins, such as sex hormone-binding globulin (SHBG), coagulation factors, and angiotensinogen (47). Percutaneous E_2 should be preferred in women who suffer the most from hormonal fluctuations as they occur premenstrually and in perimenopausal women (48). However, some studies have evaluated the efficacy of transdermal E_2 patches in MM prevention as a short-term estrogen therapy during the perimenstrual period using a daily perimenstrual application of transdermal patches. Two randomized trials showed comparable results to placebo (PL) in preventing PMM and MM (49,50).

Transdermal Estradiol Gel

A few trials have proved the superiority of 1.5 mg E₂ gel to PL in short-term MM prevention. E₂ was administered for 7 or 8 days (from day -2 to +5 (51,52) or from day -6 to +2 of the menstrual cycle in 2.5 g of gel (41). These studies showed a significant reduction in MM frequency ($p < 0.01$, $p = 0.04$, respectively) with a significant effect on moderate to severe attacks ($p < 0.05$; $p = 0.003$, respectively) (41,51,52). A disease rebound might happen shortly after treatment discontinuation. Indeed, MacGregor et al. (41) reported a significant increase in migraine occurrence in the five days immediately following E₂ use compared to PL (RR 1.40, $p = 0.03$), with a spontaneous resolution after five days. This effect might be explained by an insufficient hormone dose or an inadequate start and treatment duration, maybe because the first two randomized controlled trials started the short-term prevention later in the menstrual cycle (41). Conversely, MacGregor et al. (41) started treatment six days before the expected menstruation to achieve the nadir of systemic estrogen concentration two days before menses, when migraines are more likely to occur. Further studies might provide information on the optimal treatment dose, duration, and start and might consider patients with MA.

Estradiol Implants

One study evaluating the efficacy of subcutaneous E₂ implants in a few patients with MM has proven the efficacy of this route of administration (53). Patients received implants containing 100 μg E₂ at first and subsequently maintained doses of 50 μg together with cyclic 7-day oral norethisterone acetate (NETA) at 5 mg, leading to protection of endometrium. Most patients registered headache improvement: 46 % of women reported complete headache freedom and 37.5 % almost complete symptom relief (53).

Add-Back Therapy

Headache evolution has been studied in women using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analog, using transdermal E₂ patches, alone or combined with progestogen (add-back

therapy). In one study, patients received 100 μg /daily transdermal E₂ and 2.5 mg/daily oral medroxyprogesterone acetate (MPA) to 3.75 mg monthly GnRH administered for ten months: patients reported a reduction in headache severity ($p < 0.001$) in both treatment phases (during GnRH administration alone and in combination with add-back therapy (54). Other studies compared transdermal patches of 100 μg E₂ with pl administered one month after the implant of a GnRH-releasing device. Transdermal E₂ proved superior to pl in reducing headache disability ($p < 0.035$), and severity ($p < 0.03$), but had no effects on headache frequency ($p = 0.7$) (13); also, patients without a diagnosis of MM reported a beneficial effect of the add-back therapy, supporting that the lack of hormonal fluctuations may also be helpful to prevent migraine attacks occurring outside the perimenstrual period.

Progestins

The progestin (Pn) component of hormonal contraceptives represents most of their contraceptive effects: inhibition of ovulation, suppression of endometrial activity, and thickening of cervical mucus. Progestin-only methods include pills, injectables, implants, and intrauterine devices (55). Progestins provide effective and reversible contraception; Pn-only contraception has many non-contraceptive health benefits, including improvement in dysmenorrhea, menorrhagia, premenstrual syndrome, and anemia (56). Progestins decrease the amount of menstrual bleeding (1). Progestin-only methods are appropriate for women who cannot or should not take CHCs because they have some contraindications to using estrogen and, therefore, have a higher risk of VTE (57) and a risk factor for stroke (58). The use of Pn-only contraception is not associated with an increased risk of VTE compared with non-users of hormonal contraception (59). In addition, Pn-only pills, injectables, or implants are not associated with an increased risk of ischemic stroke, according to a recent meta-analysis (OR 0.96; 95 % CI: 0.70-1.31) (60). The use of different types and doses of Pn has been studied in women with migraine without a specific focus on MM (61-63). Since the 1-year prevalence rates for migraine in women are 11 % for MO and 5 % for MA, respectively

(64), there is potentially a high number of women in whom CHCs may be contraindicated according to WHO guidelines and Pn-only contraception may be safely used (57,65). When the Pn-only pills were tested, among other contraceptive options, in a small sample of women with MM, amenorrhea was associated with a significant reduction in headaches (66). Progestogens have a lower stroke risk than E (67) and are effective in preventing MA (62,63), making them a preferable option for women with risk factors (22). The use of progestins at ovulation-inhibiting dosages likely decreases cortical excitability by maintaining low estrogen levels and avoiding estrogen withdrawal (39). A study comparing 75 μ g oral desogestrel (DSG) with an extended-cycle regimen of 150 μ g DSG and 20 μ g EE showed that both treatments effectively prevent migraine. Still, the Pn-only contraceptive was superior in reducing the days with acute medication consumption ($p = 0.044$) (64). The potential advantages of using Pn-only contraception in women with migraine are 1) continuous use; 2) absence of estrogen peak; 3) no influence on the threshold for cortical spreading depression; 4) no evidence of an increase in cardiovascular, stroke, and thrombo-embolic risk; 5) no data on Pn inducing migraine.

Phytoestrogens

Phytoestrogens are natural agents, which have estrogenic activity in target tissues such as genistein and daidzein. They have been considered helpful in the relief of hot flashes, menopausal symptoms, and MM. They exert their action as selective estrogen receptor modulators (SERMs) because of their structure, which is similar to E_2 . An open-label study showed the efficacy of 56 mg of genistein and 20 mg of daidzein administered 10 days per month (from day -7 to +3 of menstruation) as MM prophylaxis in 10 women (68). Patients observed an average reduction of 62% of days with headache from the baseline ($p < 0.005$) and a reduction in headache intensity ($p < 0.005$); half of them also reported the resolution of autonomic symptoms (nausea and/or vomiting) related to migraines (68). A randomized controlled trial confirmed the efficacy of 24-week treatment with 60 mg soy isoflavones, 100 mg *dong quai*, and 50 mg black

cohoosh, which proved superior to pl in reducing the frequency of MRM attacks and headaches, triptans, and other acute medication consumption, and headache severity ($p < 0.001$) (69). Therefore, phytoestrogens represent a suitable therapeutic option for women not willing to take or with contraindications for hormonal treatments (68).

Testosterone

Testosterone (T) has been used in migraine prevention, and it has been found that subcutaneous T implants in patients with androgen insufficiency symptoms reduced the severity of headaches (70). The T mechanisms of action in migraine pathogenesis are unknown, but preclinical studies showed that they could modulate the central neurotransmitter pathways suppressing the cortical spreading depression (71).

Tibolone

A selective tissue estrogenic activity regulator with mild androgenic properties is suggested as an excellent option to manage migraine at menopause to avoid scheduled bleeding (72).

Gonadotrophin-releasing hormone analogs

Although they are effective, adverse effects of estrogen deficiency, such as hot flashes, restrict their use. The hormones are also associated with a marked reduction in bone density and should not usually be used for longer than 6 months without regular monitoring and bone densitometry. 'Add-back' continuous combined estrogen and progestogen can be given to counter these difficulties, but due to their high cost, their use is limited (6).

Menopause/Post-menopause

The treatment of migraine in menopausal women is not different from that in premenopausal women so hormone regimens that minimize changes in circulating estrogen levels are preferable; therefore, continuous treatment is a better choice than cyclic therapy, and the addition

of a progestin, when needed, does not affect the frequency of migraines (20).

CONCLUSION

MM is a common and disabling condition and recent studies continue to support that drops in estrogen concentrations precipitate MM, and minimizing this decline may prevent these headaches (73). Many women report that migraines associated with their menses are more severe and more debilitating than migraines occurring at other times in the menstrual cycle. The specific characteristics of MM attacks, particularly the longer duration and increased relapse rate compared with non-MM attacks, present challenges for treatment efficacy. Limited data also suggest that specific regimens of CHC use in MM and PMM may decrease both headache frequency and aura. The role of female sex hormones in migraine is continuing to develop. Future research to firmly establish the role of CHC and HRT in those with migraine, including those with aura, is still needed. The treatment of migraine in menopausal women is not different from that in premenopausal. Additionally, studies with a particular focus on delineating the role and complex relationships between different sex hormones (i.e. estrogen, progesterone/progestin, and testosterone) in headaches would be of particular interest. Although clinical and basic science studies have advanced our understanding of the mechanisms of sex hormones, many questions remain, and our understanding of this topic continues to evolve.

Author contributions: the author certifies that he designed, planned, reviewed the references, analyzed the information, and wrote the manuscript writing

Funding: None.

Conflict of interest: The author has no conflicts of interest.

Declaration of generative AI in scientific writing: The author declares that he has not used any AI.

REFERENCES

1. Nappi RE, Merki-Feld GS, Terreno E, Pellegrinelli A, Viana M. Hormonal contraception in women with migraine: Is progestogen-only contraception a better choice? *J Headache Pain*. 2013;14(1):66.
2. Reddy N, Desai MN, Schoenbrunner A, Schneeberger S, Janis JE. The complex relationship between estrogen and migraines: A scoping review. *Syst Rev*. 2021;10(1):72.
3. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: Measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6(6):429-440.
4. Headache disorders. World Health Organization. 2018. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headachedisorders#:~:text=and%20ill%2Dhealth.,Migraine,1%2C%20because%20of%20hormonal%20influences>. Reviewed on May 22, 2023.
5. Nappi RE, Tiranini L, Sacco S, De Matteis E, De Icco R, Tassorelli C. Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*. 2022;11(8):1355.
6. MacGregor EA. Menstrual migraine: Therapeutic approaches. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(5):327-336. Erratum in: *Ther Adv Neurol Disord*. 2010;3(3):197-198.
7. Macgregor EA. Menstrual migraine: A clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33(1):36-47.
8. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability, and treatment. *Cephalalgia*. 2003;23(4):302-308.
9. MacGregor EA, Brandes J, Eikermann A, Giammarco R. Impact of migraine on patients and their families: the Migraine And Zolmitriptan Evaluation (MAZE) survey--Phase III. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(7):1143-1150. Erratum in: *Curr Med Res Opin*. 2004;20(10):1689.
10. Dzoljic E, Sipetic S, Vlajinac H, Marinkovic J, Brzakovic B, Pokrajac M, et al. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. *Headache*. 2002;42(3):185-193.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
12. Granella F, Sances G, Allais G, Nappi RE, Tirelli A, Benedetto C, et al. Characteristics of menstrual and

- nonmenstrual attacks in women with menstrually related migraine referred to headache centers. *Cephalalgia*. 2004;24(9):707-716.
13. Martin VT, Behbehani M. Ovarian hormones and migraine headache: Understanding mechanisms and pathogenesis--part 2. *Headache*. 2006;46(3):365-386.
 14. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351-353.
 15. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: A systematic review. *JAMA*. 2006;295(15):1824-1830.
 16. Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ. The family impact of migraine: population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia*. 2003;23(6):429-440.
 17. Dowson AJ, Kilminster SG, Salt R, Clark M, Bundy MJ. Disability associated with headaches occurring inside and outside the menstrual period in those with migraine: A general practice study. *Headache*. 2005;45(4):274-282.
 18. Vetvik KG, Russell MB. Are menstrual and nonmenstrual migraine attacks different? *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(5):339-342.
 19. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: A population-based study of women aged 40 to 74 years. *Headache*. 2003;43(1):27-35.
 20. Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(10):1027-1036.
 21. Tepper NK, Whiteman MK, Zapata LB, Marchbanks PA, Curtis KM. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine: A systematic review. *Contraception*. 2016;94(6):630-640.
 22. Sacco S, Merki-Feld GS, Ægidius KL, Bitzer J, Canonico M, Kurth T, et al. European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). Hormonal contraceptives and risk of ischemic stroke in women with migraine: A consensus statement from the European Headache Federation (EHF) and the European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC). *J Headache Pain*. 2017;18(1):108.
 23. MacGregor EA. Migraine, menopause, and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11-18.
 24. Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(8):631-638.
 25. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Prevention of menstrual attacks of migraine: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006;67(12):2159-2163.
 26. Daniels K, Daugherty J, Jones J, Mosher W. Current Contraceptive Use and Variation by Selected Characteristics Among Women Aged 15-44: United States, 2011-2013. *Natl Health Stat Report*. 2015;(86):1-14.
 27. MacGregor EA, Frith A, Ellis J, Aspinall L, Hackshaw A. Incidence of migraine relative to menstrual cycle phases of rising and falling estrogen. *Neurology*. 2006;67(12):2154-2158.
 28. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1-103.
 29. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:769187.
 30. Voedisch AJ, Fok WK. Oestrogen component of COCs: Have we finally found a replacement for ethinyl estradiol? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(6):433-439.
 31. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(2):63-75.
 32. Wright KP, Johnson JV. Evaluation of extended and continuous use of oral contraceptives. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(5):905-911.
 33. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Guideline. World Health Organization. Fifth edition, 2015. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>.
 34. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Contraceptive use by methods. Data booklet. 2019. Available at [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.un.org/development/desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf).
 35. MacGregor EA, Guillebaud J. Combined oral contraceptives, migraine and ischaemic stroke. Clinical and Scientific Committee of the Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care and the Family Planning Association. *Br J Fam Plann*. 1998;24(2):55-60.
 36. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of stroke associated with use of estrogen containing contraceptives in women with migraine: A systematic review. *Headache*. 2018;58(1):5-21.
 37. Lee CD, Nappi RE, Cwiak C. Oral Contraceptives for Menstrual Migraine with Aura. *NEJM. Clinical Decisions*. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMclde2303811>.

38. De Leo V, Scolaro V, Musacchio MC, Di Sabatino A, Morgante G, Cianci A. Combined oral contraceptives in women with menstrual migraine without aura. *Fertil Steril*. 2011;96(4):917-920.
39. Nappi RE, Terreno E, Sances G, Martini E, Tonani S, Santamaria V, et al. A. Effect of a contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) in women with menstrually-related migraine (MRM). *Contraception*. 2013;88(3):369-375.
40. Calhoun AH. A novel specific prophylaxis for menstrual-associated migraine. *South Med J*. 2004;97(9):819-822.
41. Macgregor EA, Hackshaw A. Prevention of migraine in the pill-free interval of combined oral contraceptives: A double-blind, placebo-controlled pilot study using natural oestrogen supplements. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002;28(1):27-31.
42. Coffee AL, Sulak PJ, Hill AJ, Hansen DJ, Kuehl TJ, Clark JW. Extended cycle combined oral contraceptives and prophylactic frovatriptan during the hormone-free interval in women with menstrual-related migraines. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(4):310-317.
43. Sulak P, Willis S, Kuehl T, Coffee A, Clark J. Headaches and oral contraceptives: impact of eliminating the standard 7-day placebo interval. *Headache*. 2007;47(1):27-37.
44. Roumen FJ, Mishell DR Jr. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing[®], a decade after its introduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(6):415-427.
45. Calhoun A, Ford S, Pruitt A. The impact of extended-cycle vaginal ring contraception on migraine aura: A retrospective case series. *Headache*. 2012;52(8):1246-1253.
46. Donaghy M, Chang CL, Poulter N; European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):747-750.
47. Stevenson JC. Type and route of estrogen administration. *Climacteric*. 2009;12(Suppl 1):86-90.
48. Tassorelli C, Greco R, Allena M, Terreno E, Nappi RE. Transdermal hormonal therapy in perimenstrual migraine: Why, when, and how? *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(5):467-473.
49. Smits MG, van der Meer YG, Pfeil JP, Rijniense JJ, Vos AJ. Perimenstrual migraine: Effect of Estraderm TTS and the value of contingent negative variation and exteroceptive temporalis muscle suppression test. *Headache*. 1994;34(2):103-106.
50. Almén-Christensson A, Hammar M, Lindh-Åstrand L, Landtblom AM, Brynhildsen J. Prevention of menstrual migraine with perimenstrual transdermal 17- β -estradiol: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Fertil Steril*. 2011;96(2):498-500.e1.
51. de Lignières B, Vincens M, Mauvais-Jarvis P, Mas JL, Touboul PJ, Bousser MG. Prevention of menstrual migraine by percutaneous oestradiol. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6561):1540.
52. Dennerstein L, Morse C, Burrows G, Oats J, Brown J, Smith M. Menstrual migraine: A double-blind trial of percutaneous estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 1988;2(2):113-120.
53. Magos AL, Zilkha KJ, Studd JW. Treatment of menstrual migraine by oestradiol implants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46(11):1044-1046.
54. Murray SC, Muse KN. Effective treatment of severe menstrual migraine headaches with gonadotropin-releasing hormone agonist and "add-back" therapy. *Fertil Steril*. 1997;67(2):390-393.
55. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(6):283-288.
56. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: A comprehensive review. *Contraception*. 1994;50(6 Suppl 1):S1-195.
57. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
58. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use – November 2009. Available at <https://www.fsrh.org/documents/ukmec-2016/>
59. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4944..
60. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalabard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: A meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(4):1059-1062.
61. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestin-only contraception compared with extended combined oral contraceptive in women with migraine without aura: A retrospective pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;183:178-182.
62. Merki-Feld GS, Imthurn B, Gantenbein AR, Sandor P. Effect of desogestrel 75 μ g on headache frequency and intensity in women with migraine: A prospective

- controlled trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(3):175-181.
63. Nappi RE, Sances G, Allais G, Terreno E, Benedetto C, Vaccaro V, et al. Effects of an estrogen-free, desogestrel-containing oral contraceptive in women with migraine with aura: A prospective diary-based pilot study. *Contraception*. 2011;83(3):223-228.
64. Kelman L. The aura: A tertiary care study of 952 migraine patients. *Cephalalgia*. 2004;24(9):728-734.
65. Allais G, Gabellari IC, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Oral contraceptives in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(3):381-393.
66. Vetvik KG, MacGregor EA, Lundqvist C, Russell MB. Contraceptive-induced amenorrhoea leads to reduced migraine frequency in women with menstrual migraine without aura. *J Headache Pain*. 2014;15(1):30.
67. Bushnell CD. Oestrogen and stroke in women: Assessment of risk. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):743-51. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70220-9. PMID: 16239181. Oestrogen and stroke in women: assessment of risk. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):743-751.
68. Ferrante F, Fusco E, Calabresi P, Cupini LM. Phyto-oestrogens in the prophylaxis of menstrual migraine. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27(3):137-140.
69. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother*. 2002;56(6):283-288.
70. Glaser R, Dimitrakakis C, Trimble N, Martin V. Testosterone pellet implants and migraine headaches: A pilot study. *Maturitas*. 2012;71(4):385-388.
71. Eikermann-Haerter K, Baum MJ, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, Moskowitz MA, Ayata C. Androgenic suppression of spreading depression in familial hemiplegic migraine type 1 mutant mice. *Ann Neurol*. 2009;66(4):564-568.
72. Nappi RE, Sances G, Sommacal A, Detaddei S, Facchinetti F, Cristina S, et al. Different effects of tibolone and low-dose EPT in the management of postmenopausal women with primary headaches. *Menopause*. 2006;13(5):818-825.
73. Chai NC, Peterlin BL, Calhoun AH. Migraine and estrogen. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):315-324.

Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Lung Cancer Patients: A Systematic Review of Case Reports

Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón: una revisión sistemática de informes de casos

Muzakkir Amir¹, Irawaty Djaharuddin², Siti Ayu Saputri², Andriany Qanitha^{1,3,4}

SUMMARY

Cardiotoxicity is one of the most relevant complications associated with the use of chemotherapeutic agents due to their adverse effects on a patient's prognosis and quality of life. This review aimed to capture the clinical profile of patients with advanced lung cancer with chemotherapy, as well as to summarize the type, risk factors, incidence, management, and outcomes of chemotherapy-related cardiotoxicity. From systematic searching, we included ten articles. The mean age of all case reports was 60.1 ± 6.9 years, and 90 % of cases were male. The majority (60 %) of lung cancer reported in this review was non-small cell carcinoma (NSCC). The most widely used chemotherapy was platinum-based regimens. Types of cardiotoxicities found were myocardial infarction (50 %), arrhythmia (20 %), cardiomyopathy (10 %), acute pericarditis

(10 %), and Kounis Syndrome (10 %)—around 40 % of cases discontinued chemotherapy agents due to cardiovascular side effects. Patient-related factors, including age, previous cardiovascular disease, adjuvant radiation therapy, metabolic abnormalities, and hypersensitivity to the regimens, were determinants related to cardiotoxicity. Understanding the risk factors, management, and outcomes for cardiotoxicity-related chemotherapy could be influential in preventing and reducing the side effects of this complication, as well as improving patients' quality of life.

Keywords: Lung cancer, chemotherapy, cardiotoxicity.

RESUMEN

La cardiotoxicidad es una de las complicaciones más relevantes asociadas al uso de agentes

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.19>

ORCID: 0000-0002-4914-3542¹
ORCID: 0000-0002-5240-4950²
ORCID: 0000-0003-2420-0560⁴

¹Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar 90245, Indonesia

²Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar 90245, Indonesia

Recibido: 6 de febrero 2023
Aceptado: 18 de julio 2024

³Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar 90245, Indonesia

⁴Doctoral Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar 90245, Indonesia

Corresponding author: *Andriany Qanitha, MD, MSc, PhD
Faculty of Medicine, University of Hasanuddin
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10, Makassar 90245, South Sulawesi,
Indonesia. E-mail: a.qanitha@unhas.ac.id
Tel.: +628114442501

Contributing Authors:

¹MD, PhD, FIHA

²MD, PhD, FAPSR. E-mail: irawatydjaharuddin@unhas.ac.id

³MD. E-mail: ayusaputri87@gmail.com

quimioterapéuticos debido a sus efectos negativos sobre el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión tuvo como objetivo capturar el perfil clínico de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado con quimioterapia, así como resumir el tipo, los factores de riesgo, la incidencia, el tratamiento y los resultados de la cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia. A partir de la búsqueda sistemática, se incluyeron 10 artículos. La edad media de todos los informes de casos fue de $60,1 \pm 6,9$ años y el 90 % de los casos eran hombres. La mayoría (60 %) del cáncer de pulmón informado en esta revisión fue carcinoma de células no pequeñas (NSCC). La quimioterapia más utilizada fueron los regímenes basados en platino. Los tipos de cardiotoxicidad encontrados fueron infarto de miocardio (50 %), arritmia (20 %), miocardiopatía (10 %), pericarditis aguda (10 %) y síndrome de Kounis (10 %). Alrededor del 40 % de los casos interrumpieron los agentes de quimioterapia debido a los efectos secundarios cardiovasculares. Los factores relacionados con el paciente, como la edad, la enfermedad cardiovascular previa, la radioterapia adyuvante, las anomalías metabólicas y la hipersensibilidad a los regímenes fueron determinantes relacionados con la cardiotoxicidad. La comprensión de los factores de riesgo, el tratamiento y los resultados de la quimioterapia relacionada con la cardiotoxicidad podría influir en la prevención y reducción de los efectos secundarios de esta complicación, así como en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón, quimioterapia, cardiotoxicidad.*

INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most prevalent cancers in the world (1). At the time of initial diagnosis, especially in low- and middle-income countries, most patients are already at an advanced stage, and systemic palliative treatment is the only option left. Current systemic therapy for lung cancer is chemotherapy with various types of regimens, targeted therapy, and immunotherapy (1,2).

Chemotherapy significantly improves the patients' outcomes and is a fundamental element in treating several types of cancer (3). However, the chemotherapy agents do not only work on cancer cells but also on normal cells, especially on fast-growing cells, causing toxicity or side effects that require special attention (2). Many side effects are associated

with chemotherapy, significantly diminishing these agents' use (3). Cardiotoxicity is one of the most relevant complications associated with the use of certain chemotherapeutic agents due to their adverse effects on prognosis and quality of life. Cardiomyopathy, congestive heart failure, pericarditis, myocarditis, and acute coronary syndrome are complicated cardiotoxicity due to chemotherapy (4). Several studies have demonstrated cardiotoxicity associated with some chemotherapeutic agents. This review aimed to summarize the recent literature reporting cardiotoxicity in lung cancer patients who received chemotherapy.

MATERIALS AND METHODS

Searching Strategy

A systematic search of case reports was conducted in January 2022 in the PubMed, Science Direct, and Google Scholar electronic databases published in 2012-2021. In 2024, an additional search was made and two important revisions related to the subject were included in the discussion. We used a set of keywords, including lung cancer, lung carcinoma, chemotherapy, cardiotoxicity, and case report. An independent search was performed, and then we identified and removed some duplicates, screened the studies by title/abstract, and reviewed the complete text, considering inclusion and exclusion criteria based on eligibility. Eligible articles were carefully reviewed to get the essence of data, discussion, and some important points from each reference according to the research objectives.

Detailed information regarding the search strategy is presented in Table 1. Articles were searched independently by two investigators (AQ and SAS), and all included abstracts were exclusively collected using the Rayyan – Intelligent Systematic Review application (<https://www.rayyan.ai>) for further screening.

Eligibility Criteria

Studies are eligible for inclusion if they meet the following criteria: 1) the articles should be a case report; 2) written in English; 3) published between 2012 and 2022; 4) reported lung cancer

patients who undergoing systemic chemotherapy; and 5) reported documented cardiovascular side effects. We excluded the articles if the full text was unavailable or if the descriptions of cardiotoxicity or chemotherapy regimens were unclear.

Study Selection

Following the initial literature search, AQ and SAS independently screened the titles and abstracts. Any disagreements that emerged during this screening process were resolved through mutual consensus. We utilized Mendeley Desktop Ver. 1.19.8 for Mac to eliminate duplicate articles and to conduct a comprehensive review of the full manuscripts. Studies that met the predetermined eligibility criteria were included, while those failing to meet the criteria were excluded, accompanied by explicit explanations for their exclusion. Any conflicts in the selection of studies were thoroughly discussed until a consensus was reached.

Data Extraction

Three investigators (MA, SAS, and AQ) individually reviewed the full-text articles and conducted data extraction for each individual study. Any inconsistencies or discrepancies in the data were resolved by referring to the original articles. A standardized data extraction method was employed, utilizing Microsoft Excel.

RESULTS

In the initial literature search, we obtained 314 articles. After removing 19 duplications, 243 articles were obtained for the screening process. A total of 233 articles were excluded after the eligibility process according to the inclusion and exclusion criteria, and finally, we included 10 case reports.

The mean sample age of all case studies in this review was 60.1 ± 6.9 years, with 90 % male cases. The majority (60 %) of cases showed a non-small cell carcinoma, including adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, and the remaining 30 % showed a small cell carcinoma type. However,

1 case (10 %) did not clearly state the type of lung cancer.

The combination of chemotherapy agents received in each case report is detailed and described in Table 2. Four cases (40 %) received Cisplatin + Etoposide, and two (20 %) received Cisplatin + Pemetrexed. Cardiovascular toxicities that occurred following an administration of chemotherapy regimens in each case are also shown in Table 2. Five cases (50 %) experienced an acute myocardial infarction, two cases (20 %) had arrhythmia, and the other instances experienced cardiomyopathy, acute pericarditis, and Kounis syndrome. Kounis syndrome is the concurrence of acute coronary syndrome with conditions associated with mast cell activation, such as allergies or hypersensitivity and anaphylactic or anaphylactoid.

A simultaneous combination of chemotherapy and radiotherapy (concurrent chemo-radiotherapy) was found in one out of 10 cases; the chemotherapy regimen given was a combination of Cisplatin and Etoposide. Meanwhile, a history of radiotherapy before chemotherapy was reported in two cases, given four years and four months before chemotherapy, respectively.

The cardiovascular risk factors of all patients are reported in Table 3. Majority of cardiovascular risk factors and events in lung cancer patients with chemotherapy were smoking (33.3 %), hypertension (22.2 %), peripheral arterial disease (5.5 %), arrhythmia (5.5 %), post-myocardial infarction (5.5 %), type 2 diabetes mellitus (5.5 %), chronic kidney disease (5.5 %), hypercholesterolemia (5.5 %), and history of venous thrombosis (5.5 %). A combination of more than one cardiovascular risk factor was found in 5 cases (50 %). Five cases reported the initial examination as baseline cardiovascular disease before the administration of chemotherapy. Of all, 4 cases showed normal initial examinations.

Follow-up of cardiotoxicity events due to chemotherapy reported in all case reports varied; amongst others, 4 cases (40 %) completely stopped the chemotherapy regimens with improved patient outcomes. One case remained to continue the radiotherapy with cardiac adjustment doses; 2 cases continued the chemotherapy (1 case improved with bisoprolol

Table 1. Searching Strategy Used in Database

PubMed	"lung neoplasms"[MeSH Terms] OR ("lung"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "lung neoplasms"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "lung cancer"[All Fields] OR ("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields]) AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR " carcinomas"[All Fields] OR "carcinoma s"[All Fields])) AND "chemotherapy s"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "chemotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "chemotherapy"[All Fields] AND "cardiotoxic"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[MeSH Terms] OR "cardiotoxicity"[All Fields] OR "cardiotoxicities"[All Fields] OR "cardiotoxicity"[All Fields] AND "case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields] Filter: Publication date 2012 - 2021
Science Direct	“Lung Cancer” OR “Lung Carcinoma” AND “Chemotherapy” AND “Cardiotoxicity” AND “Case Report” Filters: Publication date 2012 – 2021, Case Report
Google Scholar	“Lung Cancer” OR “Lung Carcinoma” AND “Chemotherapy” AND “Cardiotoxicity” AND “Case Report” Filters: Without “Immune Check Point Inhibitor”, Publication date 2012 - 2021

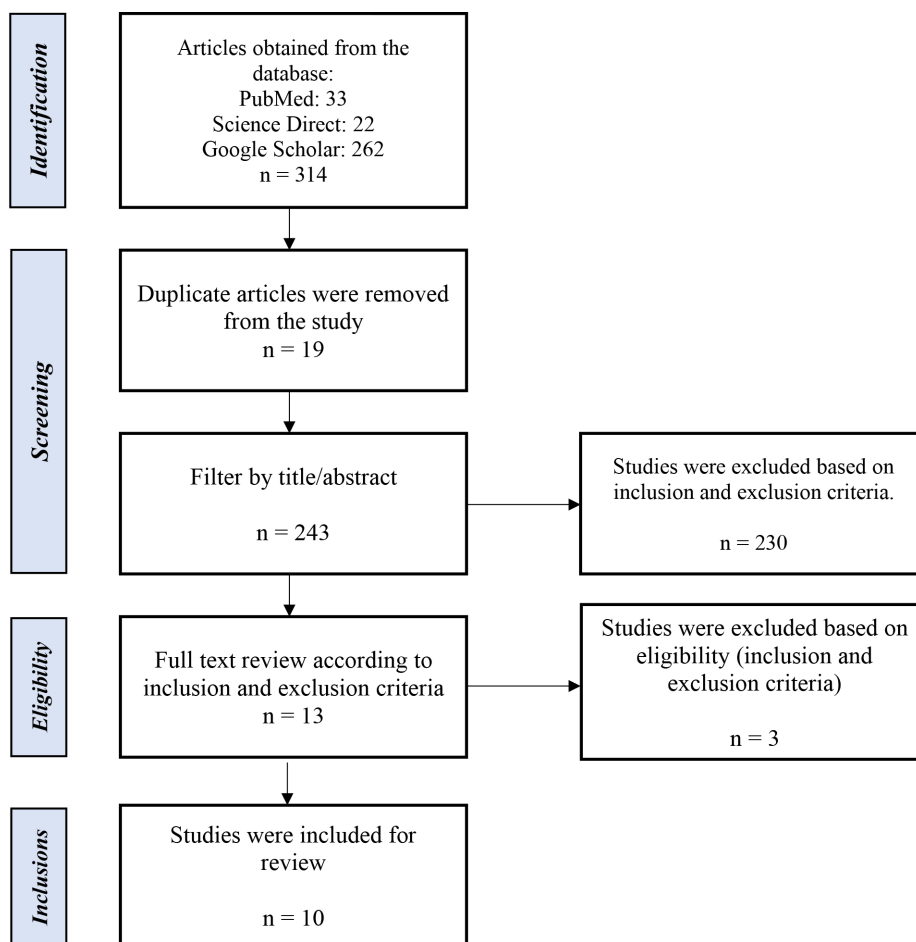


Figure 1. PRISMA flow chart for selected studies.

Table 2. Characteristics of case reports included in this review

Author, Year	Age (years), Gender	Types of Lung Cancer	Cardiovascular Side Effects	Chemotherapy Regimen (Dose)	Onset	Radiotherapy	Cardiovascular Risk Factors	Initial Cardiovascular Examination (Baseline)	Therapy on Follow-up	Therapy on Follow-up
Zerna et al., 2014 (5)	70, male	Non-Small Cell Carcinoma cT0rcN2rcM1b	Myocardial Infarction	Vinorelbine History of Carboplatin + Paclitaxel chemotherapy for three months, four years previously	Threedaysafter chemotherapy cycle 1	Prior radiotherapy 60 Gy Four years before	Smoking, hypertension, hypercholesterolemia, peripheral artery disease	None	Aspirin, clopidogrel, simvastatin, bisoprolol, ramipril PCI and right coronary artery thrombolysis	Improved
Oyakawa et al., 2017 (6)	59, female	Stage IV Adenocarcinoma (T4N3M1a)	Cardiomyopathy	Cisplatin (75 mg/m ²) and Pemetrexed (500 mg/m ²) per 3 weeks, for four cycles, followed by Pemetrexed 500 mg/m ² per 3 weeks	During cycle 17, pemetrexed single chemotherapy	None	Venous thromboembolism	None	Chemotherapy was discontinued Furosemide, enalapril, carvedilol	Improved Echocardiography: decreased left ventricular size (diameter 58mm), LV EF 33%
Huang et al., 2022 (7)	69, male	Adenocarcinoma Stage IIIB (cT2aN3M0)	Arrhythmia (PVC)	Cisplatin (H-1, 45 mg; H2 and 3, 40 mg) and Pemetrexed (H-1 840 mg)	On day 1 of cycle one chemotherapy, getting worse on day 3 of cycle one chemotherapy	None	Smoking, arrhythmia	Yes (PVC)	Permetrexed single chemotherapy Buccinazine 100 mg	Improved
Bursac, 2018 (8)	58, male	Squamous cell carcinoma Stage IIIb (T2aN3M0)	Myocardial Infarction	Cisplatin (day-1, 60mg/m ²), Etoposide (Day1-3, 100 mg/m ²) per 4 weeks	During day two of chemotherapy cycle 3	Endoluminal brachytherapy four months before chemotherapy, total dose 14 Gy in 2 fractions	Smoking (for 20 years), hypertension, post-myocardial infarction (CABG)	Yes (Minor specific ST-T wave changes)	Chemotherapy was discontinued sublingual NTG, β-blockers, ACE-inhibitors, aspirin	Improved
Hazam et al., 2020 (9)	68, male	Lung Cancer (Type?) Stage IV (cT2N0M1)	Myocardial Infarction	Gemcitabine (2,280 mg) and Vinorelbine (57 mg)	Five days after chemotherapy cycle 1	None	DM type 2, hypertension, chronic kidney disease, peripheral artery disease	None	Chemotherapy was continued until cycle 3 Aspirin, clopidogrel, metoprolol, simvastatin, heparin	Died four days after cycle three chemotherapy

Continuos in pag 777...

...continuation Table 2. Characteristics of case reports included in this review

Author, Year	Age (years), Gender	Types of Lung Cancer	Cardiovascular Side Effects	Chemotherapy Regimen (Dose)	Onset	Radiotherapy	Cardiovascular Risk Factors	Initial Cardiovascular Examination (Baseline)	Therapy on Follow-up	Outcomes
King et al., 2013 (10)	55, male	Small Cell Carcinoma	Paroxysmal Supra-ventricular Tachycardia	Cisplatin (62 mg) and Etoposide (165 mg)	On Cisplatin chemotherapy, cycle 2	None	None	Yes (Normal)	Chemotherapy was continued by administering Bisoprolol 5 mg in the next cycle of chemotherapy.	Improved
Inanc et al., 2012 (11)	55, male	Non-Small Cell Carcinoma (Bone and Lymph node metastases)	Acute Pericarditis	Cisplatin (H1, 75mg/m ²), Docetaxel (H1, 75mg/m ²), 5FU (H1-5, 750 mg/m ²)	Day 4 of cycle one chemotherapy	None	None	None	Chemotherapy was discontinued ISDN and IV Nitrate did not improve	Improved after chemotherapy was stopped
Katta et al., 2018 (12)	62, male	Small Cell Carcinoma	Myocardial Infarction	Cisplatin (day 1, 200 mg/m ²), Etoposide (day 1-3, 100mg/m ²)	After 2 nd cycle of chemotherapy	None	Hypertension (for 20 years), smoking (2 for five years)	None	Aspirin, clopidogrel, atorvastatin, nitrates, prazosin	Improved
Rao et al., 2015 (13)	55, male	Small Cell Carcinoma	Myocardial Infarction	Cisplatin, Etoposide (every three weeks)	After two cycles of chemotherapy, 31 radiotherapy fractions	Concurrent radiotherapy 45 Gy (25 times), 20 Gy (10 times)	Smoking (for 30 years)	Yes (Normal)	Chemotherapy was stopped and radiotherapy was continued with cardiac adjustment doses.	Improved
Barony, 2011 (14)	Types of Lung Cancer Non-Small Cell	Adenocarcinoma	Koumis Syndrome	Carboplatin (450 mg), Paclitaxel	During Carboplatin cycle six, chemotherapy	None	Smoking	Yes (Normal)	NTG sublingual, met h y l - prednisolone, aspirin kU/L)	Improved (serum IgE Back to normal 180 kU/L)

Table 3. Results of Electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, and laboratory examinations

Author, Year	Age (years), Gender	Electrocardiography	Echocardiography	Coronary Angiography	Laboratory findings
Zerna et al., 2014 (5)	70, male	T wave inversion Day 9 of treatment → ST elevation leads II, III, aVF, ST depression leads V2 and V3.	None	High-grade stenosis and thrombotic material in segment 2 of the right coronary artery	CK 1.13 μmol/L, CK-MB 6.60 μg/L, Myoglobin 279.90 μg/L, Troponin 350 ng/L
Oyakawa et al., 2017 (6)	59, female	None	Left ventricular dilatation (diastolic 67 mm), severe global hypokinetic decreased left ventricular EF (28%), normal left ventricular thickening, minimal pericardial effusion.	No coronary constriction	N-terminal pro-BNP 5286pg/ml Troponin T (13.7 ng/L), BNP (433 pg/ml)
Huang et al., 2022 (7)	69, male	PVC (bigemini and trigemini) and sinus bradycardia	None	None	Troponin and pro-BNP : normal
Bursac, 2018 (8)	58, male	ST elevation leads to aVR, diffuse ST depression on precordial leads	Inferolateral wall hypokinetic with mild systolic dysfunction and LV EF 50%	Multiple stenosis of the anterior interventricular branch of the left coronary artery	Troponin I 21.6 ng/mL Na+, K+, Ca2+, Mg2+ : normal
Hazam et al., 2020 (9)	68, male	ST depression leads to V3-V5	None	None	Troponin I 0.34 ng/mL, CK-MB 18 μg/L
King et al., 2013 (10)	55, male	Paroxysmal Supraventricular Tachycardia	Normal	None	Troponin Increase (0.9 ng/mL)
Inanc et al., 2012 (11)	55, male	ST elevation V2-V6, DI, D2 and aVL	Normal	Normal	Increased Troponin I (0.39 mg/dL)
Katta et al., 2018 (12)	62, male	Inversion of the T wave in the lateral leads	Left ventricular global hypokinetic. Mild left ventricular systolic dysfunction with LV EF 45% Mild mitral regurgitation	Single Vessel Disease (SVD) RAMUS ostioproximal complete occlusion, filling retrograde from grade II collaterals and branch vessel disease (diagonal total occlusion, filling retrograde from grade II collaterals)	CK-MB (1.4 → 6.6 mg/dL)
Rao et al., 2015 (13)	55, male	ST elevation leads V4-V6	Normal heart function with LV EF 65%	Normal, no stenosis	Troponin T, CK-MB, and Myoglobin: Normal
Barony, 2011 (14)	50, male	ST elevation leads II, III, AVF, and reciprocal ST depression V1-V3	None	None	Eosinophilia (5 %) Neutrophilia (75 %) Increased serum Ig-E (306kU/L)

during the next cycle of chemotherapy, another case died after chemotherapy was continued for up to 3 cycles); 1 case reported discontinuation of one chemotherapeutic agent (Cisplatin) and this patient showed improvement. The results of electrocardiography, echocardiography, angiography, and several laboratory parameters that support the diagnosis of cardiotoxicity in some cases are tabulated in Table 3.

DISCUSSION

Lung cancer is the most common cancer in men and the number four in women. Lung cancer is rare under the age of 40 years, and the incidence continues to increase until the age of 80 years (15). Clinically, lung cancer is divided into small cell carcinoma (SCC) and non-small cell carcinoma (NSCC). Non-small cell carcinoma is the most common type of lung cancer, accounting for 75-80 % of all cases (16).

Chemotherapy is recommended for patients with stage IV NSCC and a negative test result for the genetic variants EGFR, ALK, ROS1, METEx14, or BRAF; PD-L1 expression is less than 1 % and is contraindicated for PD-1 or PD-L1 inhibitors. Recommended chemotherapy regimens are based on performance status and include platinum agents (e.g. cisplatin, carboplatin), taxanes (e.g. paclitaxel, albumin-bound paclitaxel, docetaxel), vinorelbine, perimetrex etoposide, and gemcitabine (17).

Etoposide plus cisplatin is the most commonly used first-line combination chemotherapy regimen for patients with limited-stage SCC. For many years, platinum plus etoposide has been recommended for patients with extensive-stage SCC, with a preference for carboplatin over cisplatin because of its equivalent efficacy and more tolerable toxicity profile. However, the preferred regimen for extensive-stage SCC now includes (PD-L1) Immune checkpoint inhibitors, durvalumab or atezolizumab, plus platinum plus etoposide (18).

The most frequently referenced definition of cardiotoxicity is left ventricle (LV) impairment or failure due to chemotherapy. However, cardiotoxicity in relation to anticancer therapy

can also be broadly defined as damage inflicted on the heart (functional or structural) from cancer treatments, including systemic anticancer therapy and radiotherapy. This includes cardiac dysfunction and effects beyond dysfunction, such as arrhythmias, hypertension, and thromboembolic events (19).

Several classes of chemotherapy are associated with an increased risk of cardiotoxicity, including anthracyclines, antimetabolites, alkylating agents, vinca alkaloids, and taxanes. Anthracyclines are the class of chemotherapy agents best known to cause cardiac dysfunction five times greater than non-anthracyclines (19).

Generally, two forms of chemotherapy-induced cardiotoxicity can be distinguished as (1) acute or subacute cardiotoxicity, found less frequently, can occur anytime from the start of chemotherapy up to 2 weeks after discontinuation of treatment. In this form, the most common clinical findings range from abnormalities in ventricular repolarization and changes in the QT-interval to supraventricular and ventricular arrhythmias or acute coronary syndromes, acute heart failure, and pericarditis or myocarditis-like syndromes; (2) chronic cardiotoxicity, the most frequent cumulative dose-dependent form, may be differentiated into two subtypes based on the time of onset of clinical symptoms: early, within one year of stopping chemotherapy and late after one year. The most typical sign of chronic cardiotoxicity is asymptomatic systolic and/or diastolic left ventricular dysfunction that leads to severe congestive cardiomyopathy and may, in turn, ultimately lead to death.

Due to the low number of prevalent studies, the mechanisms of cisplatin-induced cardiotoxicity still need to be clarified. Jakubowski and Kemeny reported that cardiotoxicity occurs in 6 % of the patients receiving cisplatin and 5-FU (20). As stated in different literature, certain cardiotoxic manifestations of Cisplatin chemotherapy, including Cisplatin-induced angina, heart failure, thromboembolic events, acute myocardial infarction, autonomic cardiovascular dysfunction, hypertension, hypotension, pericarditis, myocarditis, and congestive cardiomyopathy (4). Hu et al. diagnosed a case of cervical squamous cell carcinoma in a 53-year-old woman. She was administered cisplatin (37 mg/m²/wk) for

three weeks, but the left ventricular ejection fraction (LVEF) declined from 70 % to 48 % which confirmed that cardiac toxicity could be associated with cisplatin administration. The electrocardiogram (ECG) reveals a first-degree atrioventricular (AV) block and ST-segment depression of 0.05 mv in leads II, III, and V3-5. Neither cardiac markers nor N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) was elevated. Since careful physical examination and laboratory investigation confirmed that cervical cancer did not progress, and no other cause was evident, it was stated that the figured cardiotoxicity might be induced by cisplatin (21).

Cardiac toxicity is consistent with cisplatin therapy. Cardiotoxicity causes leakage of cardiac myocytes lactate dehydrogenase and creatine kinase (CK). This could be a secondary process resulting from lipid peroxidation induced by cisplatin or cardiac membranes (21). Cisplatin induces changes in electrolyte balance, particularly intracellular and extracellular potassium and magnesium concentrations. Such electrolyte imbalances are likely to play an important role in the pathogenesis of cisplatin-induced arrhythmia (10). In the case of lung cancer reported by Fassio et al., it was shown that supraventricular tachycardia (SVT) after chemotherapy administration (22) was associated with a combined regimen of Cisplatin and Etoposide. Few strategies have been proposed to prevent and treat cisplatin-induced cardiotoxicity effectively. Firstly, the echocardiography and ECG of the patient should be dynamically monitored before and during the therapy. Secondly, stop the usage of cisplatin at a relatively early stage. Thirdly, coenzyme Q10 and trimetazidine are used to prevent cardiac function from deterioration, based on potential pathophysiological mechanisms of cisplatin-induced cardiotoxicity (21). This experience might provide an example of time management for the use of medications for cardioprotection following cisplatin-induced cardiotoxicity.

Vinca alkaloids have been reported to cause autonomic neuropathy, angina with ECG changes, and, most commonly, myocardial infarction. The onset of myocardial infarction can range from a few hours to 3 days after the first or subsequent doses of vinca alkaloids. The exact mechanism

by which vinca alkaloids cause cardiotoxicity is still unknown for certain. They may cause changes in preexisting atherosclerotic coronary vessels or anoxic myocardium and precipitate acute myocardial infarction. Others suggest that these agents can directly affect myocardial cells and increase their sensitivity to hypoxia, leading to myocardial infarction (23,25).

A recent review of 23 cases of various types of cancer receiving gemcitabine chemotherapy reported the association between gemcitabine treatment and potentially lethal cardiovascular drug side effects, including myocardial infarction, pericardial disease, supraventricular arrhythmias, and heart failure (24). A previous report on 979 patients treated with gemcitabine in 22 phase-2 trials demonstrated the incidence of myocardial infarction (0.5 %), heart failure (0.4 %), arrhythmia (0.2 %), and pericarditis (0.1 %), respectively (24). Similar to fluoropyrimidines (another antimetabolite), vasospasm is thought to be responsible for gemcitabine-associated myocardial infarction (24).

The incidence of various paclitaxel-related adverse cardiovascular reactions has been demonstrated in more than 3400 patients treated with paclitaxel. Data were obtained from various sources, including The Cancer Therapy Evaluation Programs (CTEPs), the Adverse Drug Reaction database, and different clinical trials involving paclitaxel. An incidence of 0.5 % of all adverse (life-threatening reactions and death) grade 4 and 5 cardiac events was found from CTEP. The incidence of ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) is reported to be 0.26 %; significant atrial arrhythmia (atrial fibrillation, palpitations, supraventricular tachycardia) 0.24 %; heart block 0.11 %; and ischemic events grades 4 and 5 as 0.29 % (23).

The cardiotoxicity of a chemotherapy agent depends on different factors related to the regimen itself and the individual patient. Understanding these factors may be relevant to reducing the occurrence or severity of cardiovascular side effects. The dose of chemotherapy administered during each session, the cumulative dose, the dosing schedule, the route of administration, the combination of drugs given, and the order in which these drugs are given are some important drug-related factors to consider. Recent

evidence showed that the patient-related factors associated with cardiotoxicity are age, previous cardiovascular disease, radiation therapy, metabolic abnormalities, and hypersensitivity to the regimen. Recognizing the risk factors for cardiotoxicity may be of clinical importance to prevent and reduce the side effects (25).

Thoracic radiotherapy, as the most important component of concurrent chemo-radiotherapy, is potentially associated with cardiotoxicity, which has long been known in patients with breast cancer or Hodgkin's lymphoma (26). The clinical relevance of this manifestation in patients with advanced lung cancer is unclear, and data regarding thoracic radiotherapy-induced cardiac toxicity in patient populations with SCC and NSCC are limited. This happened due to the low survival rate in the long-term period, as most of the symptoms usually occur with a long latency time, as well as because of the poor prognosis of these patients (27). Patients with lung cancer are more likely to have harmful comorbidities such as advanced age and smoking. They may receive higher doses of cardiac radiation, thus predisposing them to earlier cardiovascular events. In addition, the concomitant use of platinum-based chemotherapy may increase the risk of cardiotoxicity (26).

The retrospective cohort study of Chen et al., which included 128 NSCC patients who received concurrent platinum-based chemoradiotherapy (platinum/taxol), stated that right ventricle-free wall longitudinal strain (RV-FWLS) and right ventricle-global longitudinal strain (RV-GLS), the parameters for RV systolic function, were significantly reduced six months after concurrent chemoradiotherapy (26).

Hatakenaka et al. found that platinum-based concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer impairs cardiac function from the early treatment stage, and this impairment was prominent in the high radiation dose group. The multifactorial pathophysiology includes procoagulants and direct endothelial toxic effects (28). Haugnes et al. reported that testicular cancer survivors treated with platinum had unfavorable cardiovascular risk status and a higher incidence of cardiovascular events. Platinum-based therapy also increases the risk of thrombus formation (29).

This review reports various chemotherapy regimens, i.e. cisplatin, pemetrexed, etoposide, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, carboplatin, and paclitaxel. These regimens are associated with diverse potential mechanisms of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Cardiotoxic effects attributed to Cisplatin (platinum-based agents) have been documented in a range of cases, encompassing diverse toxicities such as hypertension, coronary artery disease, arrhythmias, and heart failure.

Cisplatin, etoposide, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, and carboplatin have the capacity to directly harm myocardial cells, leading to cardiomyopathy and heart failure [30]. Paclitaxel, on the other hand, is known to induce cardiac ischemia, which can result in myocardial infarction and heart failure (30). Cisplatin's interaction with copper transporters can reduce cellular accumulation of Pt-compounds, potentially leading to chemotherapy resistance (31). Pemetrexed is linked to a low incidence of cardiotoxicity (30), although it can cause pericarditis (32). Gemcitabine's interaction with other chemotherapy agents, like vinorelbine, can augment the area-under-the-curve and maximum concentration of gemcitabine ([30]. Further, Carboplatin is also associated with pericarditis (32).

As mention previously, the mechanism behind Cisplatin-induced cardiotoxicity involves both direct harm to cardiomyocytes and the generation of reactive oxygen species (ROS), leading to inflammation and the formation of blood clots (33). Cardiac toxicity linked to cisplatin therapy often caused by the release of cardiac myocyte enzymes, including lactate dehydrogenase and creatine kinase. This phenomenon may result from a secondary process triggered by cisplatin-induced lipid peroxidation affecting cardiac membranes (21). Cisplatin is known to induce imbalances in electrolyte levels, particularly impacting the intracellular and extracellular concentrations of potassium and magnesium. These electrolyte disturbances are believed to play a significant role in the development of cisplatin-induced arrhythmias (10). It is important to note that potential cardioprotective therapies should be considered. ACE inhibitors, beta-blockers, and dexrazoxane have demonstrated their efficacy

in reducing the risk of chemotherapy-induced cardiotoxicity (34).

Both the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) provided guidelines for managing patients receiving potentially cardiotoxic agents. Before starting any potentially cardiotoxic agent, all patients should undergo a thorough cardiovascular assessment, with a particular focus on a history of ischemic disease or impaired cardiac function. Blood pressure should be measured, and in patients receiving multitarget agents, this and other co-morbidities should be managed appropriately before and during therapy. Basic investigations should include an ECG, assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF), and measurement of cardiac biomarkers (troponins and BNP, or NT ProBNP) (19). To detect cardiac damage, the adopted diagnostic approach is the estimation of left ventricular ejection fraction by echocardiography. This approach shows low sensitivity toward early prediction of cardiomyopathy when the possibilities of appropriate treatments could still improve the patient's outcome. Cardiac troponins, however, show high diagnostic efficacy as early as 3 months before the clinical onset of cardiomyopathy. The increase in their concentrations is correlated with disease severity and may predict the new onset of major cardiac events during follow-up. Negative troponin concentrations may identify patients with a very low risk of cardiomyopathy (negative predictive value, 99 %). Concerning cardiac natriuretic peptides, definitive evidence in regard to a diagnostic or prognostic role in predicting chemotherapy-induced cardiomyopathy is still lacking (35).

Wu et al. (2023) based on the concept that radiotherapy (RT) can provoke a systemic immune response, which gives a strong rationale for the combination of RT and immune checkpoint inhibitors (ICIs), and that RT is a double-edged sword that not only enhances systemic antitumor immune response but also promotes immunosuppression to some extent, performed a systematic review and meta-analysis to assess the safety and efficacy of RT/chemoradiotherapy (CRT) and ICI combination therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. 3,652

articles were identified for screening and 25 trials containing 1,645 NSCLC patients were identified. For stage II-III NSCLC, the one- and two-year overall survival (OS) was 83.25 % and 66.16 %, respectively. For stage IV NSCLC, the one and two-year OS was 50 % and 25 %. However, the incidence of cardiotoxicity (0 %-5.00 %) was low, but it was associated with a high mortality rate (0 %-2.56 %). Adverse reactions accounted for 0 %-2.7 %, with the most common effects including acute coronary syndrome (2.5 %), heart failure (2.5 %), atrial fibrillation (0 %-2.70 %), and myocardial infarction (0.21 %-2.56 %). Adverse reactions observed during the trials were: myocardial infarction (0.21 %-2.56 %), cardiac arrest (0.42 %), cardiomyopathy (0.21 %), cardiopulmonary failure (0.21 %), aortic dissection (0.21 %) and right ventricular failure (0.21 %). It was identified that myocardial infarction was an adverse event associated with the highest risk of mortality (36).

Cardiovascular diseases (CVD) represent a clinically important but mechanistically understudied complication that interferes with the continuation of best-possible care, induces life-threatening risks, and/or leads to long-term morbidity. These concerns are exacerbated by the fact that targeted therapies and immunotherapies are frequently combined with radiotherapy, which induces durable inflammatory and immunogenic responses, thereby providing a fertile ground for the development of CVDs. Stressed and dying irradiated cells produce 'danger' signals including, but not limited to, major histocompatibility complexes, cell-adhesion molecules, proinflammatory cytokines, and damage-associated molecular patterns. These factors activate intercellular signaling pathways, which potentially have detrimental effects on heart tissue homeostasis. Evidence indicates that the secretome of irradiated tumors entails factors that exert systemic, remote effects on the cardiac tissue, potentially predisposing it to CVDs. Thus, it is suggested that diverse disciplines can utilize pertinent state-of-the-art methods in feasible experimental workflows to shed light on the molecular mechanisms of radiotherapy-related cardiotoxicity at the organismal level and untangle the desirable immunogenic properties of cancer therapies from their detrimental effects on heart

tissue. The results of such highly collaborative efforts hold promise to be translated to next-generation regimens that maximize tumor control, minimize cardiovascular complications, and support quality of life in cancer survivors (37).

CONCLUSIONS

Most advanced lung cancer patients with chemotherapy-related cardiotoxicity are males with age above 50 years. The most relevant cardiotoxicity is myocardial infarction, with most chemotherapy regimens platinum-based, a combination of Cisplatin and Etoposide. The majority of cases showed promising results after discontinuing chemotherapeutic agents suspected to be related to cardiotoxicity. Early detection of patients with cardiovascular risk before determining the appropriate chemotherapy regimen and further routine check-ups both during and after chemotherapy could be influential in reducing morbidity and mortality related to cardiotoxicity.

Authors' contributions

MZ and ID made the initial conception and idea. MZ, SAS, and AQ performed literature searching and prepared the initial manuscript. AQ made manuscript revisions. MZ and ID reviewed and advised for critical revisions. All contributing authors approved the final draft.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Funding

The authors have not declared a specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Cappuzzo F, Novello S, De Marinis F, Selvaggi G, Scagliotti GV, Barbieri F, et al. A randomized phase II trial evaluating standard (50 mg/min) versus low (10 mg/min) infusion duration of gemcitabine as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer patients who are not eligible for platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer*. 2006;52(3):319-325.
2. Anwar Jusuf AW. Lung Cancer Treatment. Department of Pulmonology and Respiratory Medicine. FK UI, 2019.
3. Pizzino F, Vizzari G, Bomzer CA, Qamar R, Carerj S, Zito C, Khandheria BK. Diagnosis of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *J Patient Cent Res Rev*. 2014;1:121-127.
4. Babbar P, Lokanatha D, Jacob LA, Babu MCS, Lokesh KN, Rudreshaet AH, et al. Cardiotoxic Effect of Chemotherapeutic Agents. *Eur J Molec Clin Med*. 2020;7(10) 3252-3276.
5. Zerna C, Guenther M, Folprecht G, Puetz V. Acute ischaemic stroke and myocardial infarction after chemotherapy with vinorelbine for non-small cell lung cancer: A case report. *J Chemother*. 2017;29(1):49-53.
6. Oyakawa T, Iida K, Kusuhara M, Kenmotsu H, Sugino T. Chemotherapy-induced cardiomyopathy caused by Pemetrexed. *Invest New Drugs*. 2018;36(1):147-150.
7. Huang Y, Guo F-Z, Dai S, Hu H-Y, Fu S-Y, Liu J-W, et al. Clinical insights into cisplatin-induced arrhythmia in a patient with locally advanced non-small cell lung cancer: A case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26(1):6-10.
8. Bursac D. Myocardial Ischemia during Combined Chemotherapy with Etoposide and Cisplatin for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Cancer Case*. 2018;4:1.
9. Hazam R, Taha A, Kimbugwe J, Ahmed R, Wright S. Gemcitabine-Related Acute Coronary Syndrome. *J Med Cases*. 2020;11(1):30-33.
10. Raja W, Mir MH, Dar I, Banday MA, Ahmad I. Cisplatin-induced paroxysmal supraventricular tachycardia. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2013;34:330-332.
11. Inanç M, Akpek M, Inanç MT, Kaya MG. Acute pericarditis during 5-fluorouracil, docetaxel and cisplatin therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(6):532-535.

12. Katta S, Chauhan S, Singh A, Shetty PN, Kareem H, Devasia T. Cisplatin-Etoposide Induced Myocardial Infarction in a Patient with Small Cell Carcinoma. *J App Pharm Sci*. 2018;8(05):139-142.
13. Rao AS, Kumar R, Narayanan GS. A rare case of cisplatin-induced acute myocardial infarction in a patient receiving chemoradiation for lung cancer. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(4):983-985.
14. Baroni M, Todd S, Pattarino F, Doni F. Carboplatin-induced Kounis syndrome. *J Cardiology Cases*. 2011;4(1) e58-e61.
15. Global Cancer Observatory, International Agency for Research on Cancer, 2021, <http://www.globocan.iacr.com>2021.
16. Jusuf AW, Icksan AG, Syahrudin E, Juniarti, Sutjahjo Endardjo. Lung Cancer Non-Small Cell Carcinoma Type: Guidelines for Diagnosis and Management in Indonesia: Indonesian Association of Lung Doctors. 2015.
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 1.2002-December 7, 2021, www.nccn.org/patients
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Small Cell Lung Cancer Version 1.2002-December 7, 2021, www.nccn.org/patients
19. Viswanathan T, Lang CC, Petty RD, Baxter MA. Cardiotoxicity and Chemotherapy-The Role of Precision Medicine. *Diseases*. 2021;9(4):90.
20. Jakubowski AA, Kemeny N. Hypotension as a manifestation of cardiotoxicity in three patients receiving cisplatin and 5-fluorouracil. *Cancer* 1988;62:266-269.
21. Hu Y, Sun B, Zhao B, Mei D, Gu Q, Tian Z. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13807.
22. Fassio T, Canobbio L, Gasparini G, Villani F. Paroxysmal supraventricular tachycardia during treatment with cisplatin and etoposide combination. *Oncology*. 1986;43(4):219-220.
23. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: Incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
24. Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, Funck-Brentano C, Cohen A, Vozy A, et al. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(10):325.
25. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-3131.
26. Chen L, Huang J, Wu W, Ta S, Xie X. The impact of right ventricular function on prognosis in patients with stage III non-small cell lung cancer after concurrent chemoradiotherapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):1009-1017.
27. Vojtíšek R. Cardiac toxicity of lung cancer radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(1):13-19.
28. Hatakenaka M, Yonezawa M, Nonoshita T, Nakamura K, Yabuuchi H, Shioyama Y, et al. Acute cardiac impairment associated with concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer: Magnetic resonance evaluation. *International J Radiat Oncol Biol Physics*. 2012;83(1):e67-e73.
29. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-4657.
30. Mancini R, Modlin J. Chemotherapy Administration Sequence : A Review of the Literature and Creation of a Sequencing Chart. *J Hematol Oncol Pharm*. 2011;1:17-25.
31. Tsvetkova D, Ivanova S. Application of Approved Cisplatin Derivatives in Combination Therapy against Different Cancer Diseases. *Molecules*. 2022;27: 2466.
32. National Cancer Institute: Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program. available at <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/sideeffects/regimes/regimes.htm>
33. Mudd TW, Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Research*. 2021;11(4):1132-1147.
34. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized Phase III Study of Cisplatin plus Irinotecan versus Carboplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Gemcitabine, and Cisplatin plus Vinorelbine for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.

Mortalidad perinatal: revisión

Perinatal mortality: A review

Jeiv Vicente Gómez Marín¹, Iván de Jesús Gómez², Douglas Romero³, Carlos Escalona⁴, Carlos Ramón Cabrera Lozada⁵, Pedro Faneite Antique⁶

RESUMEN

La emergencia humanitaria compleja ha repercutido severamente en los indicadores de salud materno-infantil venezolanos que presentan una tendencia de progresión lineal ascendente, lejos de las metas establecidas a nivel global para el año 2030. En la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP), en Caracas, Distrito Capital, las tasas de mortalidad perinatal y neonatal, así como las tasas de muerte fetal y de muerte fetal tardía en el período comprendido entre el año 2019 y el año 2023, fue de 47,34 x 1 000 nacimientos, 35,57 x 1 000 nacidos vivos, 42,09 x 1 000 nacimientos y 23,27 x 1 000 nacimientos, respectivamente. Se proponen una

serie de intervenciones factibles en entornos de recursos precarios, así como 6 propuestas desde la perspectiva de la medicina materno fetal, para impactar positivamente en los indicadores de salud materno-infantil, en Venezuela y en la MCP.

Palabras clave: Muerte fetal, mortalidad neonatal, mortalidad perinatal, medicina materno fetal.

SUMMARY

The complex humanitarian emergency has seriously affected Venezuelan maternal and child health indicators, which have a progressive ascending linear trend, far away from the global goals established towards the year 2030. In Maternity “Concepción Palacios” (MCP) the perinatal and neonatal mortality

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.20>

ORCID: 0000-0003-4833-5160¹
ORCID: 0009-0003-9811-518X²
ORCID: 0009-0005-0783-7668³
ORCID: 0009-0007-2532-0755⁴
ORCID: 0000-0002-3133-5183⁵
ORCID: 0000-0003-1924-7663⁶

¹M.Sc. En Bioética, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Coordinador de Investigación del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

²Especialista en Obstetricia y Ginecología, Administración Sanitaria.

Recibido: 2 de julio 2024
Aceptado: 22 de julio 2024

³Especialista en Obstetricia y Ginecología, Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela.

⁴Especialista en obstetricia y ginecología, medicina materno fetal. Universidad Central de Venezuela.

⁵MD.PhD. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Director fundador emérito del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal. Universidad Central de Venezuela. Miembro Correspondiente Nacional puesto 16 de la Academia Nacional de Medicina.

⁶Especialista en Obstetricia y Ginecología. Individuo de Número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela. Profesor Titular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Director fundador del Programa de Especialización de Perinatología, Hospital “Dr. Adolfo Prince Lara”, Puerto Cabello, Universidad de Carabobo.

E-mail: jeivmaster@gmail.com

rates, mortality rate, as well the stillbirth and the late stillbirth rates in the period between the year 2019 and year 2023 were 47.34 x 1 000 births, 35.57 x 1 000 live births, 47.34 x 1 000 births and 23.27 x 1 000 births, respectively. Feasible interventions proposed in low-resource and scarcity settings, as well as six proposals from the maternal-fetal medicine perspective, would positively impact maternal and child health indicators in Venezuela and MCP.

Keywords: Stillbirth, neonatal mortality, perinatal mortality, maternal-fetal medicine.

INTRODUCCIÓN

Se define una emergencia humanitaria compleja (EHC) como “una crisis humanitaria en un país, región o sociedad en la que hay una total o considerable ruptura de la autoridad, como resultado de un conflicto interno o externo, y que requiere una respuesta internacional que va más allá del mandato o capacidad de un solo organismo y/o el programa de país de las Naciones Unidas en curso”. Venezuela padece como país una EHC, desde 2013 que afecta al sector salud, según la opinión de autores nacionales e internacionales dedicados al estudio de la salud pública y los indicadores de salud, así como se evidencia en los reportes de acción sostenida en el marco cooperación y evaluación de la situación de salud nacional, por parte organizaciones no gubernamentales (ONG) y organismos internacionales, con el fin de evaluar el cumplimiento de la agenda 2016-2030 de la Organización de Naciones Unidas (ONU) (1-11).

Ante la falta de publicación de data oficial por el Instituto Nacional de Estadística (INE) y los anuarios de epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) (11-29), gran parte de las estimaciones en aspectos demográficos e indicadores de salud (incluyendo indicadores de salud perinatal) de la EHC venezolana (8-41), se realizan a través organismos multilaterales como la ONU, el Banco Mundial (BM), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Organización Mundial de la Salud (OPS), el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA) y esfuerzos de investigaciones individuales y colectivas,

nacionales o internacionales como la Encuesta Nacional de Hospitales (ENH) (8), el *Venezuelan Health Profile* (9), el informe HumVenezuela (10), la Encuesta Nacional de Condiciones de Vida (ENCOVI) (11), así como la data institucional que obtienen los programas de especialización relacionados con el equipo de salud perinatal (18,33-41).

Según el informe anual de la ENH 2023 (8), la disponibilidad promedio de agua en áreas críticas todos los días es 28 %, con una frecuencia semanal de fallas en el suministro eléctrico de 74 %, las tres primeras causas en Venezuela de muertes evitables asociadas a las condiciones de atención hospitalaria son la falta de medicamentos (hasta un 67 % en infarto al miocardio y trauma), la falta equipos (hasta un 63 % en infarto al miocardio y trauma) y la falta de personal (hasta un 31 % en infarto al miocardio y trauma) (8). Cuatro de cada 10 hospitales no tienen disponibilidad de fórmulas lácteas, así como indisponibilidad de servicio de nutrición en 30 % y se cumplen las recomendaciones clínicas solo en un 20 % (8). La inoperatividad en ningún día de servicio de tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética es de 83 %, la inoperatividad intermitente de laboratorio es de 47 %, mientras que la inoperatividad en ningún día de servicio de ecografía es de 41 %, rayos X 29 %, terapia intensiva pediátrica es de 23 % y terapia intensiva de adultos es de 22 % (8).

Entre los aspectos demográficos relacionados con los indicadores de salud perinatal y su comportamiento en la EHC venezolana (21-32), tenemos que el índice de desarrollo humano de Venezuela, medido a través de la esperanza de vida, la media los años de escolarización y la esperanza de vida escolar, así como el ingreso nacional bruto *per cápita*, es de 0,6 solo superando a Belice, El Salvador, Nicaragua, Guatemala, Honduras y Haití en la región de Las Américas (21-24). La pirámide poblacional a diferencia de lo que ocurría en el año 2000, presenta una notable disminución del porcentaje de la población con edades comprendidas entre 20 y 40 años (21-24). El gasto público en Venezuela es de 1,7 % del PIB, solo superando a Haití en la región de Las Américas (21-24).

Según el informe HumVenezuela 2023 (10), la pobreza multidimensional nacional es de 69,6 %,

con 91,8 % de hogares con déficits para gastos comunes de sus miembros, con una pérdida de medios de vida de forma irreversible de 69,7 % (10). 74,7 % no cuenta con telefonía fija, 51,7 % de la población no cuenta con Internet fijo en los hogares, además de calidad deficiente en la conectividad en aquellos hogares que cuentan con el servicio, con 19,7 % de interrupciones frecuentes. El 90 % de la población utiliza telefonía móvil para conectarse a Internet con 36,3 % de fallas severas en el servicio (10).

Según el ENCOVI 2023 (11), sólo 15 % de las familias son beneficiarias del programa de alimentación escolar todos los días, el rezago escolar se presenta en un 60 % en hombres y 63 % en mujeres, el embarazo adolescente es de 15 %, la fecundidad es de cúspide temprana (entre 15 y 24 años) con 45 % entre los 15-24 años con 2,1 hijos por mujer (11). El uso de anticoncepción entre los 15 y 19 años es de 43 % y de 71 % entre los 20 y 24 años (11). La vulnerabilidad moderada y severa por ingreso es de 8,8 5 y 4,1 %, por protección es de 1,4 % y 9,1 %, por educación 0 % moderada y 24,8 % severa, vivienda 8 % moderada y 2 % severa, por servicios 50,7 % moderada y 22,5 %, por demografía 10,2 % y 1,2 % severa. 78 % de la vulnerabilidad se concentra en el 70 % más pobre (11).

El Comité Académico del Programa de Especialización en Medicina Materno Fetal (MMF) de la Maternidad “Concepción Palacios” (MCP) de Caracas, Distrito Capital (18), mostró honda preocupación ante la situación de los aspectos demográficos en Venezuela, como determinantes sociales de la salud, y por ello íntimamente relacionados con el comportamiento de los indicadores de salud perinatal (8-41).

Como parte de las políticas públicas del Estado a través de la universidad y su acción de investigación con vocación social para el progreso nacional, en el mejoramiento del registro y mejoramiento de los indicadores de salud perinatal de tasa de muerte fetal (TMF), tasa de mortalidad perinatal (TMP) y mortalidad neonatal (TMN), el comité académico del programa de especialización en MMF, siendo la MMF una disciplina cuyo fin es el mejoramiento de los indicadores de salud perinatal (12-16,18,52), ha planteado la necesidad de ajustar medidas en la

práctica clínica de la MMF en la MCP y a nivel nacional. Para lo cual es necesario realizar un diagnóstico situacional de dichos indicadores a nivel nacional y en el sitio de acción del programa de especialización (la MCP) (18), ante la falta de publicación de data oficial por el INE y el MPPS (29).

La TMP se define como el número de muertes perinatales sobre el número total de nacimientos, es decir la sumatoria de muertes fetales (mortinatos) más nacidos vivos (NV) x 1 000. La muerte perinatal se define como la sumatoria de las muertes fetales o mortinatos y las muertes neonatales ocurridas dentro de los primeros 7 días de vida (es decir de 0-6 días), también denominadas muertes neonatales tempranas, mientras que las muertes neonatales ocurridas entre los 7 y 28 días, se definen como muertes neonatales tardías. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) (31,42,43), una muerte fetal o mortinato es la muerte de un feto con una edad gestacional alcanzada de 22 semanas o un peso al nacer (PAN) \geq 500 g. Para el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), una muerte fetal se define como la muerte de un feto con una edad gestacional alcanzada (EGA) de 20 semanas o un PAN \geq 350 g (42).

Para cálculos internacionales de la TMP y la TMF, por divergencias entre los países con respecto a los criterios utilizados para la definición de MF, tales como la EGA, en la cual inclusive se llegaba a solapar el criterio de muerte fetal temprana (desde la EGA de 9 semanas hasta las 20-22 semanas) con el concepto de aborto (33-41), y el PAN, y el subregistro de las muertes fetales ocurridas entre las 20 y 27 semanas de EGA (31), la OMS y UNICEF recomiendan incluir las muertes fetales con una EGA \geq 28 semanas (31), definidas como muertes fetales tardías, mientras que las muertes fetales con EGA entre las 20 y 27 semanas se definen como muertes fetales tempranas o precoces.

Ya no se recomienda la utilización de PAN \geq 1 000 g para la definición de muerte fetal por la OMS y UNICEF (31), si bien permanece vigente en la literatura nacional y cálculos del registro de estadísticas de salud a nivel nacional, el criterio de PAN $<$ 1 000 g para la definición

convencional de extremadamente bajo peso al nacer, así como PAN $\geq 1\ 000$ g y $< 1\ 500$ g para la definición de muy bajo peso al nacer, mientras que bajo peso al nacer se define como PAN $\geq 1\ 500$ g y $< 2\ 500$ g (18,33-41).

La OMS clasifica a la prematuridad por EGA, en prematuro extremo al neonato con < 28 semanas, muy prematuro al neonato con ≥ 28 semanas y < 32 semanas, como prematuro al neonato ≥ 32 semanas y < 37 semanas que se subdivide a su vez, en prematuro moderado (≥ 32 semanas y < 34 semanas) y tardío (≥ 34 semanas y < 37 semanas) (44-48).

Más allá del uso extendido de tablas percentiladas de PAN por EGA por los diversos países (49-51), como por ejemplo las tablas de Fenton en neonatos prematuros (49), actualmente se recomienda el uso de tablas por percentiles (p) de la OMS (50,51), disponibles mediante el uso de una calculadora en línea (50), en relación con el crecimiento fetal para establecer en el PAN, los criterios de neonato pequeño para edad gestacional, neonato adecuado a edad gestacional o neonato grande para edad gestacional, en función de PAN $< p10$ para EGA, PAN entre $p10$ y $p90$ para EGA o PAN $> p90$ para EGA (50, 51). No hay publicaciones nacionales relacionando la TMN con la prevalencia de neonato pequeño para edad gestacional con el uso de las tablas percentiladas de la OMS (1-41,50-56).

Según el ACOG (42), la TMF se define como el número de muertes fetales con una edad gestacional alcanzada de 20 semanas o un peso al nacer ≥ 350 g sobre el número total de nacimientos, es decir la sumatoria de muertes fetales o mortinatos más NV x 1 000. La OMS y el ACOG, definen la TMN, como el total de muertes dentro de los primeros 28 días de vida sobre el total de NV x 1 000 (42-48). La TMP, de acuerdo a las recomendaciones OMS (42-48), se calcula a partir de la sumatoria de las muertes fetales tardías (EGA ≥ 28 semanas) con las muertes neonatales tempranas (dentro de los primeros 7 días de vida posnatal) sobre el número total de nacimientos es decir la sumatoria de muertes fetales o mortinatos más NV x 1 000.

Con base en la evidencia, se presenta una revisión narrativa con el fin de analizar la situación de los indicadores de salud perinatal de TMF,

TMP y TMN a nivel nacional y en la MCP, y plantear propuestas para el mejoramiento de dichos indicadores.

Se realizó una búsqueda en los motores de búsqueda de las plataformas en línea y/o bases de datos PubMed, SciELO, LILACS, Google Scholar, Saber UCV, ResearchGate, ORCID, mediante un muestreo no probabilístico, opinático y de representatividad cualitativa a juicio de los autores, de los documentos y publicaciones en revistas biomédicas y/o libros relacionados de los indicadores de salud perinatal de TMF, TMP y TMN a nivel nacional y en la MCP, así como propuestas para el mejoramiento de dichos indicadores. Los términos utilizados fueron “Muerte Fetal”, “Mortalidad Perinatal”, “Mortalidad Neonatal”, “MMF” y “Venezuela”. También se realizó búsqueda en los archivos de la Jefatura de Servicio de MMF, la Dirección y Secretaría del Programa de Especialización en MMF, así como una revisión de los registros y estadísticas de los Departamentos de Registros Médicos y Archivo, Neonatología y Anatomía Patológica de la MCP, relacionados con la ocurrencia de muerte fetal, mortalidad perinatal y mortalidad neonatal desde enero de 2019 hasta mayo de 2024.

Situación de la mortalidad perinatal, mortalidad neonatal y muerte fetal en Venezuela

Para la agenda 2016-2030 de la ONU (7), está la meta de una razón de mortalidad materna (RMM) < 70 x 1000 NV, una TMN < 12 x 1 000 NV y una tasa de mortalidad en niños < 5 x 1 000 NV (7). Si bien no están dentro de los objetivos de desarrollo sostenible, las Inter-agencias para la Estimación de la Mortalidad Infantil (IGME) de la ONU, así como la OPS/OMS y UNICEF han establecido la meta para alcanzar a nivel global una TMF < 12 x 1 000 nacimientos para el año 2030 (31).

El Grupo Inter agencias para la Estimación de la Mortalidad Infantil (IGME) de la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el Fondo de Población de las Naciones Unidas (FPNU), así como la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU, no han publicado recientemente estadísticas del

comportamiento global de la TMP (7,28-32,43-48,55), sin embargo, tomando en cuenta que 75 % de las muertes neonatales son tempranas (dentro de los primeros 7 días de vida posnatal) y que la tasa se saca a partir de la sumatoria de las muertes fetales tardías (EGA \geq 28 semanas) y las muertes neonatales tempranas sobre el total de nacimientos, es razonable establecer que una TMP global como meta plausible sería $< 12 \times 1\ 000$ nacimientos.

Según el IGME de la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU, así como la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU para el año 2021, se registraron 1,9 millones de muertes fetales a nivel global (1 muerte por cada 72 nacimientos), la TMF es de 13,9 $\times 1\ 000$ nacimientos a nivel mundial (45 % corresponde a MF intraparto), siendo de 3 a 7 $\times 1\ 000$ nacimientos en países de altos ingresos y de 21 a 27 $\times 1\ 000$ nacimientos en países de bajos ingresos. La región con mayor TMF la región del África Subsahariana. Entre los años 1990 y 2021, la TMF a nivel global se redujo en 35 % (28-32,43-48,55).

En la región de América Latina y el Caribe para el año 2021 la TMF estimada mediante modelos de análisis estadístico de comportamiento poblacional con sus respectivos límites de incertidumbre, refiere que el límite inferior fue de 7,03 por cada 1 000 nacimientos, el promedio de 7,53 $\times 1\ 000$ nacimientos y el límite superior de 8,29 $\times 1\ 000$ nacimientos, con 13 % de MF intraparto (28-32,43-48,55). Entre los años 2000 y 2021 a nivel regional, se observó una reducción de 31,54 % de la TMF (28-32,43-48,55).

En cuanto a la causalidad asociada a las muertes fetales (33) en América Latina, las muertes fetales idiopáticas se han descrito en un 25 % a 60 %, el crecimiento fetal restringido (aumento de 6 a 10 veces del riesgo con 20 %-25 %), desprendimiento prematuro de placenta (10 %-15 %), infecciones (25 %-50 %), defectos congénitos (20 %) accidentes del cordón (10 %), enfermedades maternas tales como hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional y pregestacional o enfermedades autoinmunes (10 %-15 %) (33). Entre los defectos congénitos más relacionados con resultados perinatales adversos a nivel regional, están las cardiopatías congénitas, los

defectos del tubo neural y ciemopatías complejas del sistema nervioso central, las anomalías cromosómicas y síndromes polimalformativos, seguidos por patología gastrointestinal, urogenital y torácico-cervical (18).

En Venezuela para el año 2021 la TMF, estimada mediante modelos de análisis estadístico de comportamiento poblacional con sus respectivos límites de incertidumbre, tenía un límite inferior de 6 $\times 1\ 000$ nacimientos, 11 $\times 1\ 000$ nacimientos de promedio y 18 $\times 1\ 000$ nacimientos de límite superior. En comparación con las cifras estimadas para el año 2000, la TMF estimada, presentó un aumento de 9,09 % entre el año 2000 y 2021, en sentido contrario de la tendencia regional y global en las primeras dos décadas del siglo XXI (28-32,44-48,55).

En Venezuela no hay trabajos publicados nacionales en los últimos cinco años con respecto a la causalidad de la MF y sus factores de riesgo (1,12-41). En el año 2011, Faneite y col. (37), reportaron que, con respecto al estado obstétrico, se presentaba MF en 48,7 % de los embarazos sin control prenatal, 35,73 % de las primigestas, 70,03 % de los embarazos con EGA < 37 semanas, con vía de resolución vaginal en un 77,52 % de los casos (sin especificar cuáles casos de MF fueron intraparto y cuáles anteparto). De ellos, 57,06 % eran de sexo masculino, 75,5 % eran de bajo PAN (PAN $< 2\ 500$ g). En el año 2016, Tinedo y col. (34), reportaron que las muertes fetales idiopáticas representaron un 62,7 % de los casos, los defectos congénitos un 11,49 % de los casos, las hemorragias (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, rotura uterina) un 9,39 % de los casos, la patología de cordón un 5,09 % de los casos, las infecciones 1,86 %. Entre las patologías médicas maternas asociadas, se encontró anemia materna en 35,49 % de los casos, estados hipertensivos del embarazo en 26,97 % de los casos, infecciones en 12,56 % de los casos, sobrepeso y obesidad en 10,43 % de los casos, diabetes gestacional y pregestacional en 1,98 %, con un 12,56 % distribuido en otras causas (34).

Según el IGME de la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU, así como la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU (28-32,44-48,55), la TMN a nivel global fue de 17 $\times 1$

000 NV, se registraron 2,3 millones de muertes neonatales, 1 cada 59 nacimientos, 75 % de las muertes neonatales dentro de los primeros 7 días de vida postnatal. La TMN en países de bajos ingresos supera de 7 a 10 veces a las de los países de altos ingresos. La región del África Subsahariana es la que tiene mayor TMN a nivel global. Según datos de UNICEF (57), 78 % de la MN a nivel global se debe a prematuridad, eventos intraparto tales como asfixia y trauma, defectos congénitos, infecciones del tracto respiratorio inferior y sepsis neonatal.

La mortalidad entre un mes de vida posnatal y el primer año de vida es de 11 x 1 000 NV a nivel global (tasa de mortalidad infantil de 28 x 1 000 NV a nivel global) y la tasa de mortalidad entre el primer año y el quinto año de vida 9 x 1 000 NV a nivel global (tasa de mortalidad < 5 años de 37 x 1 000 NV a nivel global) (28-32,44-48,55). Se registraron 4,9 millones de muertes a nivel global en niños menores de 5 años, una muerte cada 6 segundos, la MN representa 46 % de la mortalidad en niños menores de 5 años (28-32,44-48,55,57). La TMN a nivel global se redujo en 54,04 %, entre el año 1990 y el año 2022 (28-32,44-48,55).

La TMN en la Región de América Latina y el Caribe para el año 2022, estimada mediante modelos de análisis estadístico de comportamiento poblacional con sus respectivos límites de incertidumbre tenía un límite inferior de 8,2 x 1 000 NV, promedio de 9,03 x 1 000 NV y 10,22 x 1 000 NV de límite superior (28-32,44-48,55). La TMN se redujo 60,86 % entre el año 1990 y el año 2022, a nivel regional.

Según la UNICEF, OMS/OPS, el BM, FPNU y el IGME de la ONU, la TMN en Venezuela para el año 2022 estimada mediante modelos de análisis estadístico de comportamiento poblacional con sus respectivos límites de incertidumbre, está en límite inferior 10,46 x 1000 NV, promedio 14,99 x 1 000 NV y límite superior 21,21 x 1 000 NV. La TMN en Venezuela entre el año 1990 y el año 2022, aumentó en 20,20 %, en sentido contrario a la tendencia regional y global (28-32,44-48,55,57,58). Según datos del BM (55), la tasa de mortalidad en niños < 5 años en Venezuela entre el año 1990 y el año 2022, se redujo en 18,51 %.

Según el *Venezuelan Health Profile* (9), la TMN, la tasa de mortalidad infantil y la tasa de

mortalidad niños < 5 años en Venezuela, se estimó para 2019 en 14,6 por cada 1 000 NV, 21 por cada 1 000 NV y 24,2 por cada 1 000 NV. Entre las causas de MN destacan la prematuridad 40 %, las anomalías congénitas 17 %, la sepsis 16 %, la asfixia perinatal 14 %, la neumonía 7 % y otras causas 6 % (9). Mientras que entre las causas de muerte entre 1-5 años destacan otras 46 %, lesiones 20 %, neumonía 17 %, diarrea 11 % (9). En cuanto a la distribución de la mortalidad infantil por estados, los más afectados serían los estados Amazonas, Delta Amacuro, Apure, Barinas, Cojedes, Portuguesa y Guárico, según la ENCOVI 2020 (25).

García y col. (21), estimaron 2 escenarios de comportamiento de la tasa de mortalidad infantil tomando en cuenta los cambios sucedidos en el país a causa de la pandemia por la enfermedad por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19); en ambos escenarios con valores de la TMN fueron similares a los estimados en 1990-2000. Según el *Venezuelan Health Profile* (9), la TMN representa 69,52 % de la mortalidad infantil.

Situación de la mortalidad perinatal, mortalidad neonatal y muerte fetal en la Maternidad “Concepción Palacios”

De la revisión de los archivos de la Jefatura de Servicio de MMF, la Dirección y Secretaría del Programa de Especialización en MMF (12-16, 18), así como una revisión de los registros y estadísticas de los Departamentos de Registros Médicos y Archivo, Neonatología y Anatomía Patológica de la MCP (18), relacionados con la ocurrencia de muerte fetal, mortalidad perinatal y mortalidad neonatal desde el mes de enero de 2019 hasta el mes de mayo de 2024, se obtuvieron las cifras correspondientes a las muertes fetales tardías, las muertes neonatales tempranas y los nacimientos totales de los años 2019 a 2023, totalizando 674 muertes fetales tardías y 28 690 nacimientos, para el cálculo de la TMP en el período 2019-2023 que fue de 47,34 x 1 000 nacimientos, lo que equivale a una muerte perinatal por cada 21 nacimientos (Cuadro 1).

Para estar en contexto de lo que refleja esta cifra de TMP de 47,34 x 1 000 NV, la razón de mortalidad perinatal y neonatal tardía nacional de Colombia producto de 4 472 casos de muertes perinatales y neonatales tardías sobre 397 316

Cuadro 1. Muertes fetales tardías, muertes neonatales tempranas y nacimientos totales, por año, en la Maternidad “Concepción Palacios”. Tasa de mortalidad perinatal.

Años	Muertes fetales tardías (n)	Muertes neonatales tempranas(n)	Nacimientos totales (n)	Tasa de mortalidad perinatal (x 1 000 nacimientos totales)
2019	169	119	5 851	49,22
2020	170	104	7 063	38,79
2021	86	118	4 697	43,43
2022	127	149	5 511	50,08
2023	122	207	5 838	56,35
Total	674	697	28 960	47,34

NV para el período epidemiológico VIII del año 2023 (59), era de 11,3 x 1 000 NV, si bien no se incluyen los nacimientos totales sino los NV, la relación con lo observado en MCP es 4,19 veces superior a lo descrito a nivel nacional en Colombia, que incluye en el cálculo del indicador, las muertes neonatales tardías. En Estados Unidos de América, la TMP nacional en el año 2021 fue de 5,54 x 1 000 nacimientos (60), lo que implica que la TMP de MCP es 8,54 veces mayor.

En comparación con tendencias históricas de la TMP en hospitales del tercer nivel de atención venezolanos, Faneite y col. (35) reportaron la tendencia de la TMP en el período comprendido entre el año 1969 y el año 2008, en el Hospital “Dr.

Adolfo Prince Lara” de Puerto Cabello, Estado Carabobo, con una TMP promedio global de 41,36 x 1 000 nacimientos, siendo menor que la registrada en la MCP en el período comprendido entre el año 2019 y el año 2023. De igual manera, se obtuvieron las cifras correspondientes a las muertes neonatales y NV, de los años 2019 a 2023, totalizando 987 muertes neonatales y 27 741 NV, para el cálculo de la TMN de la MCP en el período 2019-2023, que fue de 35,37 x 1 000 NV, lo que equivale a una muerte neonatal por cada 28 NV (Cuadro 2). Las muertes neonatales tempranas que fueron 697 representan 70,61 % de la MN, lo que equivale a una muerte neonatal temprana cada 40 NV.

Cuadro 2. Muertes neonatales y nacidos vivos, por año, en la Maternidad “Concepción Palacios”. Tasa de mortalidad neonatal.

Años	Muertes neonatales (n)	Nacidos vivos (n)	Tasa de mortalidad neonatal (x 1 000 nacidos vivos)
2019	171	5 578	30,65
2020	137	6 767	20,24
2021	164	4 504	36,41
2022	221	5 281	41,84
2023	294	5 611	52,39
Total	987	27 741	35,57

Por otra parte, se obtuvieron las cifras de muertes fetales con EGA \geq 20 semanas para calcular la TMF según criterios del ACOG (42),

totalizando 1 219 y en conjunto con el número de muertes fetales tardías que fueron 674 y los nacimientos totales que fueron 28 960, se

MORTALIDAD PERINATAL

calculó la TMF tardía que fue de 23,27 x 1 000 nacimientos, recomendada para el cómputo a nivel internacional por el IGME de la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU, así como la División de Población del Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de la ONU (31).

La TMF según criterios ACOG (42), fue de 42,09 x 1 000 nacimientos, lo que equivale a una muerte fetal por cada 24 nacimientos (Cuadro 3). Las muertes fetales tardías representan 55,29 % de la MF, lo que equivale a una muerte fetal tardía por cada 43 nacimientos.

Cuadro 3. Muertes fetales con edad gestacional alcanzada \geq 20 semanas, muertes fetales tardías y nacidos vivos por año, en la Maternidad “Concepción Palacios”. Tasa de muerte fetal.

Años	Muertes con edad gestacional alcanzada \geq 20 semanas (n)	Muertes fetales tardías (n)	Nacimientos totales (n)	Tasa de muerte fetal tardía (x 1 000 nacimientos totales)	Tasa de muerte fetal (x 1000 nacimientos totales)
2019	273	169	5 851	28,88	46,65
2020	296	170	7 063	24,06	41,90
2021	193	86	4 697	18,30	41,09
2022	230	127	5 511	23,04	41,73
2023	227	122	5 838	20,89	38,88
Total	1 219	674	28 960	23,27	42,09

Se clasificaron las muertes neonatales por EGA y por períodos administrativos desde el mes de mayo del año 2023 al mes de mayo del año 2024, totalizando 219 muertes neonatales (Cuadro 4). De las 219 muertes neonatales entre los meses mayo de 2023 a mayo de 2024, 26 casos tenían EGA al nacer $<$ 28 semanas (prematuros extremos) para un 11,87 %, 78 casos 28-31 semanas de EGA al nacer (muy prematuros) para un 35,61 %, 77 casos con 32-36 semanas de EGA al nacer (prematuros) para un 35,19 %, y 38 casos con EGA al nacer $>$ 37 semanas para un 17,35 %. En el año 2023 se registraron 411 nacidos vivos en el mes de mayo, 440 en el mes de junio, 424 en el mes de julio, 461 en el mes de agosto, 498 en el mes de septiembre, 504 en el mes de octubre, 507 en el mes de noviembre y 438 en el mes de diciembre. En el año 2024 se registraron 475 en el mes de enero, 434 en el mes de febrero, 422 en el mes de marzo, 391 en el mes de abril y 410 en el mes de mayo, para un total de 5 815 nacidos vivos, con 219 muertes neonatales registradas entre los meses de mayo

de 2023 a mayo de 2024 con una TMN de 37,66 x 1 000 NV.

Siguiendo las recomendaciones OMS de estimar según sus tablas percentiladas (50,51) para clasificar según el percentil de crecimiento para la EGA al nacer, en pequeños para la edad gestacional ($<$ p10), adecuados para la edad gestacional (p10-p90) y grandes para la edad gestacional ($>$ p90), no descrito previamente en publicaciones nacionales (33-41), utilizando la calculadora en línea de la OMS (50), se obtuvieron las muertes neonatales $<$ p10, las muertes neonatales entre p10 y p90 y las muertes neonatales $>$ p90, por períodos administrativos desde el mes de mayo de 2023 al mes de mayo de 2024 (Cuadro 5).

De las 219 muertes neonatales registradas entre los meses mayo de 2023 a mayo de 2024, 99 casos tenían un PAN $<$ p10 para la EGA para un 45,20 %, siendo clasificados como neonatos pequeños para la edad gestacional, mientras 110 casos tenían un PAN entre p10 y p90 para la

Cuadro 4. Muertes neonatales totalizadas por edad gestacional alcanzada al nacer y por períodos administrativos, en la “Maternidad Concepción Palacios”, desde el mes de mayo del año 2023 al mes de mayo del año 2024

Período administrativo	Muertes neonatales < 28 semanas de edad gestacional alcanzada al nacer (n)	Muertes neonatales de 28-31 semanas de edad gestacional alcanzada al nacer (n)	Muertes neonatales de 32-36 semanas de edad gestacional alcanzada al nacer (n)	Muertes neonatales > 37 semanas de edad gestacional alcanzada al nacer (n)	Muertes neonatales totales (n)
01 de mayo-25 de junio 2023	1	4	12	1	18
26 de junio-25 de julio 2023	6	9	11	4	30
26 de julio-31 de agosto 2023	0	17	16	5	38
01 de septiembre-31 de octubre 2023	3	8	5	2	18
01 de noviembre-31 de diciembre 2023	1	3	4	3	11
01 de enero-25 de febrero 2024	3	17	5	6	31
26 de febrero-25 de marzo 2024	4	13	8	4	29
26 de marzo-25 de abril 2024	4	5	7	6	22
26 de abril-31 de mayo 2024	4	2	9	7	22
Total	26	78	77	38	219

Cuadro 5. Muertes neonatales totalizadas por percentiles de peso al nacer para la edad gestacional alcanzada según tablas percentiladas de la Organización Mundial de la Salud, por períodos administrativos desde el mes de mayo del año 2023 al mes de mayo del año 2024

Período administrativo	Muertes neonatales con peso al nacer < p10 para la edad gestacional alcanzada	Muertes neonatales con peso al nacer entre p10 y p90 para la edad gestacional alcanzada	Muertes neonatales con peso al nacer > p90 para la edad gestacional alcanzada	Muertes neonatales totales (n)
01 de mayo-25 de junio 2023	7	10	1	18
26 de junio-25 de julio 2023	17	11	2	30
26 de julio-31 de agosto 2023	12	26	0	38
01 de septiembre-31 de octubre de 2023	9	7	2	18
01 de noviembre-31 de diciembre 2023	4	7	0	11
01 de enero-25 de febrero 2024	14	16	1	31
26 de febrero-25 de marzo 2024	17	9	3	29
26 de marzo-25 de abril 2024	10	12	0	22
26 de abril-31 de mayo 2024	9	12	1	22
Total	99	110	10	219

EGA para un 50,22 %, siendo clasificados como neonatos adecuados para la edad gestacional y 10 casos tenían un PAN > p90 para la EGA para

un 4,57 %, siendo clasificados como neonatos grandes para la edad gestacional.

En relación con las 219 muertes neonatales registradas entre los meses de mayo del año 2023 a mayo del año 2024, el síndrome de dificultad respiratoria del neonato/prematuridad extrema se presentó en 109 casos (49,77 %), la sepsis neonatal/choque séptico en 78 casos (35,61 %), los defectos congénitos en 35 casos (15,98%), la hemorragia pulmonar en 16 casos (7,30 %), el choque hipovolémico en 10 casos (4,56 %), la asfixia perinatal en 9 casos (4,10 %) la sífilis congénita en 7 casos (3,19 %), la hipertensión pulmonar en 6 casos (2,74 %), la enterocolitis necrotizante en 3 casos (1,37 %), la hemorragia digestiva en dos casos (0,91 %) la apnea central en un caso (0,46 %), la muerte súbita en un caso (0,46 %) y la infección por virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida en 1 caso (0,46 %).

Los defectos congénitos asociados a MN en dicho período fueron en primer lugar las anomalías gastrointestinales como gastrosquisis, onfalocoele, atresia duodenal y anorrectal; en segundo lugar, cardiopatías complejas incluyendo las conotruncales, canal atrioventricular, y síndromes de heterotaxia; en tercer lugar defectos del tubo neural y otras ciemopatías complejas del sistema nervioso central, como la secuencia acrania-exencefalia, la malformación de Arnold-Chiari tipo 2 y los defectos de inducción ventral; en cuarto lugar las anomalías cromosómicas, principalmente trisomía 18 y 13, así como síndromes polimalformativos con compromiso cardiorrespiratorio, gastrointestinal, urogenital y miembros; en quinto lugar, anomalías torácicas, tipo hernia diafragmática (18). Las anomalías gastrointestinales, cardiopatías complejas y los defectos del tubo neural y otras ciemopatías complejas del sistema nervioso central, así como las anomalías cromosómicas y síndromes polimalformativos, se presentaron en 31 casos representando 88,57 % de la MN por defectos congénitos (18).

Llama la atención que un 45,20 % de los casos de MN se presentaron en neonatos pequeños para la edad gestacional, y la MN fue solo de 47,48 % en prematuros extremos y muy prematuros, con 54,26 % de MN en neonatos con EGA > 32 semanas, siendo que las siete primeras causas de muerte neonatal encontradas en la MCP fueron complicaciones asociadas a la prematuridad,

sepsis neonatal, defectos congénitos, hemorragia pulmonar, asfixia perinatal y sífilis congénita.

Propuestas desde la medicina materno fetal

Faltan menos de seis años para la llegada del año 2030 y alcanzar las metas propuestas por la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU y el IGME de la ONU para la salud materno-infantil (9,21,28-32,43-48,55,57). Con respecto a la RMM en Venezuela, para el año 2020 se estimó en 259 x 1 000 NV según estimaciones del BM, la OMS/OPS, la UNICEF y el FPNU (28,55), lo que representó un pico de aumento de 281,52 % en el período comprendido entre el año 1990 y el año 2020, mayor a la RMM registrada a nivel global para el año 2020, que fue de 223 x 1 000 NV y a la reportada en la Región de América Latina y el Caribe que fue de 88 x 1 000 NV (28,55). La RMM es 3,7 veces mayor a la meta establecida por la ONU para el año 2030 (7).

La TMF y TMN en Venezuela, así como la tasa de mortalidad en niños < 5 años y la tasa de mortalidad infantil están en cifras similares al período 1990-2000, con una tendencia que hasta 2022 era de progresión lineal ascendente, en sentido contrario a la tendencia global y regional (de declive sostenido) (9,21,28-32,43-48,55,57).

En la MCP, en el período comprendido entre el año 2019 y el año 2023 (18), se presentó una muerte perinatal cada 21 nacimientos, una muerte fetal cada 24 nacimientos y una muerte neonatal cada 28 NV, las muertes neonatales tempranas representaron 70,61 % de la MN y las muertes fetales tardías 55,29 % de la MF. Se presentó una muerte neonatal temprana cada 40 NV y una muerte fetal tardía por cada 43 nacimientos. Esta información institucional es de sumo valor para instaurar medidas que impacten positivamente en los indicadores de salud materno-infantil, tomando en cuenta que el último trabajo publicado en relación con la TMN en la MCP fue en el año 1994 (61), y que no hay trabajos publicados en relación a la tasa de MP, MF y MN, en el siglo XXI en la MCP (9,21,28-32,43-48,55,57,61).

Entre las intervenciones propuestas para la reducción de las muertes fetales y neonatales, y por ende, la TMF, la TMN y la TMP (9,12-16,28-32,34-48), están la detección, monitoreo y manejo apropiados del crecimiento fetal

restringido, asegurando vías de referencia y eliminando barreras para el cuidado especializado por parte del equipo de salud perinatal, el proveer a cada gestante monitoreo intraparto, cuidado de soporte completo para la neumonía y/o sepsis neonatal incluyendo uso de antibióticos apropiados, detección y tratamiento apropiados de sífilis, asegurar un ambiente de nacimiento higiénico, promoción de lactancia con cuidados de tipo “mamá canguro”, protección térmica, antibióticos para ruptura prematura de membranas pretérmino o prolongada, cuidado higiénico del cordón umbilical, cuidado de soporte completo para el neonato prematuro, secado inmediato y estimulación adicional del recién nacido, suplementación con calcio y micronutrientes en el embarazo, fortificación de alimentos con ácido fólico, considerar presencia de módulos de planificación familiar para población vulnerable (disminución de embarazos no deseados), prevención de malaria en el embarazo, parto vaginal asistido en presencia de indicación formal, realización oportuna de cesáreas en presencia de indicación formal, resucitación neonatal oportuna en casos que lo ameriten.

Según la UNICEF y la OMS/OPS, el cumplimiento de estas intervenciones previene la ocurrencia de la mayoría de las muertes fetales y neonatales, y por ello, reduce los indicadores de la TMP, la TMF y la TMN (9,28-32,43-48). Sin embargo, hay ciertas consideraciones propias de la especialidad de la MMF, resumidas en 6 propuestas que pueden contribuir significativamente en la reducción de las cifras de los indicadores de salud materno-infantil en Venezuela y en la MCP, posterior a revisar la literatura en nuestro medio, relacionada con las causas históricas y actuales asociadas a la MP, la MF y la MN, tomando en cuenta que el último trabajo publicado a nivel nacional en relación al tema fue en el año 2016 (34), y que investigaciones de valor científico histórico no se toman en cuenta en la práctica clínica rutinaria, de utilidad en la reducción de los indicadores de salud materno-infantiles (53,54,56,62-84).

Primero, es necesario realizar protocolos nacionales, así como guías de práctica clínica para el equipo de salud perinatal, basados en el sistema *The Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation* (GRADE) (62,63), el cual permite jerarquizar la

evidencia clasificando la calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación a una amplia gama de intervenciones y contextos. De esta manera, se logra integrar la experiencia clínica individual en MMF con la mejor evidencia disponible a partir de la investigación sistemática (52,62,63). La metodología GRADE (62,63), utilizada por la OMS/OPS y la Librería Cochrane, se diferencia de otros sistemas de jerarquización de evidencia, tales como las propuestas del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford, el *U.S. Preventive Services Task Force*, la clasificación de Sackett, y la *Canadian Task Force on Preventive Healthcare*, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* o el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, en que utiliza definiciones explícitas y juicios secuenciales durante el proceso de clasificación, proporciona una descripción detallada de los criterios para la calidad de la evidencia para los resultados individuales y para la calidad general de la evidencia, pesa la importancia relativa de los resultados, considera el equilibrio entre los beneficios de salud *versus* daños-costos—gastos, permitiendo desarrollar perfiles de evidencia y resúmenes de los hallazgos (62,63).

Segundo, promover la creación y/o validación en Venezuela y la MCP, de aplicaciones digitales para cálculo de riesgo de patologías maternas o fetales, como los estados hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, crecimiento fetal restringido, defectos congénitos, que conlleven un aumento de la morbimortalidad materna y fetal-neonatal, con el fin de instaurar medidas que lleven a profilaxis primaria, secundaria o terciaria, según el caso. Entre las más conocidas en MMF a nivel global, están las recomendadas por la *Fetal Medicine Foundation* de Londres (63-66).

Tercero, en gestantes hospitalizadas en cuidados intermedios o críticos, en centros del tercer nivel de atención en salud perinatal, cumplir con el modelo de integración de pruebas de bienestar fetal anteparto propuesto por Gómez, Cabrera y Faneite (53,54,63), incluyendo la realización del perfil biofísico extendido y pruebas de funcionalismo cardíaco fetal, en vista de su utilidad en la detección oportuna del feto con compromiso del bienestar fetal y disminuir la morbimortalidad relacionada con la hipoxia y la asfisia perinatal, así como descartar la presencia de marcadores ecográficos del síndrome de

respuesta inflamatoria fetal relacionados con prematuridad y sepsis neonatal (56). De igual forma, promover la toma rutinaria al momento de resolución obstétrica, bien sea vía vaginal o vía abdominal, la toma de muestra de cordón umbilical para la realización de prueba de gasometría en el neonato pretérmino, en el neonato con alteración de las pruebas de bienestar fetal anteparto o en el neonato con presencia de marcadores ecográficos del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, así como de proteína C reactiva o procalcitonina, con el fin de documentar oportunamente a aquellos neonatos con asfixia perinatal o en riesgo de sepsis neonatal, en conjunto con pediatría/neonatología, así como de realizar ultrasonido transfontanelar postnatal y detectar oportunamente alteraciones asociadas a la prematuridad, asfixia perinatal o la neuroinfección (53,54,56,63,67).

Cuarto, en el caso de gestante hospitalizada en cuidados intermedios o críticos con estados hipertensivos del embarazo, sepsis materna, estado de choque, anasarca, sospecha de enfermedad cardiopulmonar, o postoperatorio de cirugía obstétrica complicado, realizar ultrasonido materno abdominal y pulmonar, paneo ecográfico cardíaco para visualización de ventana pericárdica en vista de su utilidad en aportar información de complicaciones relacionadas con dichas entidades y su atención oportuna, además de eco *doppler* de arteria oftálmica materna y medición de la vaina del nervio óptico en gestantes con estados hipertensivos del embarazo (detección de riesgo de evento neurológico), si bien la mayor experiencia en el programa de especialización en MMF de la MCP, es con el ultrasonido materno en gestantes con estados hipertensivos del embarazo (63,68-70).

Quinto, en vista que, en la MCP de mayo de 2023 a mayo de 2024, se evidenció 45,20 % de la MN asociada a neonatos pequeños para la EGA al nacer y los defectos congénitos en 15,98 %, se recomienda utilizar las tablas percentiladas de la OMS (50,51) para crecimiento fetal y el uso conjunto del índice cabeza-abdomen-fémur con sus Z-Score (71), para la detección y manejo apropiados del crecimiento fetal restringido. Adicionalmente, reevaluación de ecoanatomía fetal en el tercer trimestre recomendada recientemente por la *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (72), adicional a la realizada en primer y segundo

trimestre (73,74), para aumentar la tasa de detección y caracterización apropiadas de defectos congénitos y potencialmente muertes perinatales evitables con un manejo multidisciplinario del equipo de salud perinatal, incluyendo las cardiopatías congénitas, los defectos del tubo neural y ciemopatías complejas del sistema nervioso central, las anomalías cromosómicas y síndromes polimalformativos, seguidos por patología gastrointestinal, urogenital y torácico-cervical (18).

Sexto, mantener la investigación en MMF en madurez pulmonar fetal y síndrome de respuesta inflamatoria fetal (56,63,75-84), con los marcadores bioquímicos y ecográficos descritos históricamente (63,75-80), y aquellos que se han ido incorporando progresivamente en nuestro medio (63,78-80), en la práctica clínica del equipo de salud perinatal, con sus efectos sobre la programación fetal y el neurodesarrollo en el neonato-lactante (56,63), para considerar el uso de coadyuvancia de madurez pulmonar y profilaxis de morbimortalidad asociada a complicaciones de la prematuridad, los neonatos pequeños para la EGA al nacer y el síndrome de respuesta inflamatoria fetal, inclusive considerando el uso compasivo en neonatos muy prematuros o extremadamente prematuros de mal pronóstico perinatal. Dicha investigación, debiera enfocarse en fármacos como N-acetilcisteína, aminofilina, ambroxol, L-carnitina, omega-3 y claritromicina entre otros, así como el uso de suplementos nutricionales (incluyendo suplementos lipídicos) en gestantes de riesgo especialmente vulnerables por el exposoma, adicional al uso estandarizado de inductores de madurez pulmonar fetal (betametasona, dexametasona) en fetos de riesgo de prematuridad (56,73-84). Para disminuir la MN asociada a la prematuridad y sepsis neonatal, primeras dos causas de muerte en la MCP entre los meses de mayo de 2023 a mayo de 2024.

Estas propuestas desde la MMF (53,54,56,62-82), ante las tendencias de la RMM, la TMF, la TMN y la TMP, en Venezuela y en la MCP, como reflejo de la EHC venezolana que ha repercutido en diversos aspectos demográficos nacionales, como determinantes macrosociales de la salud, que ha afectado severamente el derecho a la alimentación, a la salud y en último grado, a la vida (1-11), además de las intervenciones propuestas por el *Venezuelan Health Profile*, la

ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU y el IGME de la ONU (9,12-16,28-32,43-48), llevarían a la disminución de los indicadores de salud materno-infantil nacionales.

CONCLUSIONES

Venezuela padece desde el año 2013 una emergencia humanitaria compleja, que ha repercutido en diversos aspectos demográficos nacionales, como determinantes macrosociales de la salud, afectando severamente el derecho a la alimentación, a la salud y en último grado, a la vida. Los indicadores de salud materno-infantil en Venezuela, ante la falta de publicación de data oficial por el INE y el MPPS, se han estimado por esfuerzos de organismos internacionales como la ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU y el IGME de la ONU o reportes como el *Venezuelan Health Profile*, con tendencia a la progresión lineal ascendente, contrario a la tendencia observada a nivel global y regional en la última década del siglo XX y las dos primeras décadas del siglo XXI.

La ONU, la UNICEF, la OMS/OPS, el BM, el FPNU y el IGME de la ONU, así como el *Venezuelan Health Profile* y autores nacionales dedicados al estudio de los indicadores de salud materno-infantil, proponen una serie de intervenciones factibles y de un costo relativamente bajo con la cooperación de organismos internacionales, aún en un país con un gasto público en salud de 1,7 % del PIB, por ende un entorno de recursos sanitarios precarios para la reducción de las muertes maternas, fetales y neonatales, cuya implementación haría factible una disminución ostensible de los indicadores de salud materno-infantil, ante las tendencias en Venezuela y la MCP, de dichos indicadores.

Desde la medicina materno fetal como disciplina, se plantean 6 propuestas para la atención materna, fetal y neonatal. La primera propuesta, realizar protocolos nacionales, así como guías de práctica clínica para el equipo de salud perinatal, basadas en la metodología GRADE. La segunda propuesta, promover la creación y/o validación en Venezuela y la Maternidad “Concepción Palacios”, de aplicaciones digitales

para cálculo de riesgo de patologías maternas o fetales permitiendo instaurar medidas de impacto en la morbilidad materna y fetal-neonatal. La tercera propuesta, cumplir con el modelo integrado de pruebas de bienestar fetal anteparto y descartar la presencia de marcadores ecográficos del síndrome de respuesta inflamatoria fetal, incluyendo la correlación postnatal con toma de muestra de cordón y el ultrasonido transfontanelar en fetos de riesgo. La cuarta propuesta, la realización de ultrasonido materno en gestantes con estados hipertensivos del embarazo, sepsis materna, estado de choque, anasarca, sospecha de enfermedad cardiopulmonar, o posoperatorio de cirugía obstétrica complicado, permitiendo detección de complicaciones asociadas a dichas entidades y su atención oportuna. La quinta propuesta, la utilización de las tablas percentiladas OMS para crecimiento fetal y el índice cabeza-abdomen-fémur para la detección y manejo y la reevaluación de ecoanatomía fetal en el tercer trimestre, para aumentar la tasa de detección y caracterización apropiadas de crecimiento fetal restringido y defectos congénitos.

La sexta propuesta, mantener la investigación en medicina materno fetal, enfocada en fármacos y suplementos nutricionales, en madurez pulmonar fetal (con marcadores bioquímicos y ecográficos) y síndrome de respuesta inflamatoria fetal para profilaxis de morbilidad asociada a complicaciones de la prematuridad, los neonatos pequeños para la edad gestacional alcanzada al nacer, el síndrome de respuesta inflamatoria fetal y la sepsis neonatal.

REFERENCIAS

1. Gómez-Marín JV. Bioética en salud pública: propuesta metodológica para afrontar la inequidad originada por la crisis del sector salud en Venezuela [Trabajo de Grado]. Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2022.
2. Organización Panamericana de la Salud. Respuesta de la OPS para mantener una agenda eficaz de cooperación técnica en Venezuela y en los estados miembros vecinos. 162 a sesión del Comité Ejecutivo de la OPS. Washington (D.C.): OPS. 2018. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/382275937/Respuesta-de-la-OPS-para-mantener-una-agenda>

MORTALIDAD PERINATAL

- eficaz-de-cooperacion-tecnica-en-Venezuela-y-en-los-Estados-miembros-vecinos#from_embed.
3. Oletta J, Pulido P, Orihuela A, Castro J, Carvajal A, Peña S, et al. La emergencia compleja que sufre Venezuela y la actuación de la Organización Panamericana de la Salud. 2018. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/noticias/2018/emergencia-venezuela-organizacion-panamericana-salud>.
 4. Bonvecchio A, Becerril V, Carriedo A, Landaeta M. *Salud Publica Mex.* 2011; 53 (2): 275-86.
 5. Díaz J. El Sistema de Salud en Venezuela. Caracas: OVS; 2016. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/boletines/salud/sistema-de-salud-en-venezuela/>.
 6. Carrillo A. Sistema de salud en Venezuela: ¿un paciente sin remedio? *Cad Saúde Pública.* 2018;34(3).
 7. Organización de las Naciones Unidas. La agenda para el desarrollo sostenible. Ginebra (Suiza): ONU. 2020. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/development-agenda/>.
 8. Encuesta Nacional de Hospitales. Informe anual 2023. Caracas: ENH. 2024. Disponible en: <https://www.encuestanacionaldehospitales.com/>.
 9. Doocy S, Page K, Liu C, Chou V, Hoaglund H, Rodriguez D. Venezuela Health Profile. Houston (TX): Simón Bolívar Foundation. 2022. Disponible en: <https://www.simonbolivarfoundation.org/presentations/VenezuelaHealthPresentation22Mar22.pdf>.
 10. HumVenezuela. Emergencia recurrente. Informe de seguimiento a la Emergencia Humanitaria Compleja en Venezuela, noviembre 2023. Boletín N° 10. Caracas: HumVenezuela. 2024. Disponible en: <https://humvenezuela.com/boletin-no-10/>.
 11. Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales; Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de vida en Venezuela. ENCOVI 2023. Radiografía de la vulnerabilidad social de Venezuela y propuestas de políticas públicas. Caracas: UCAB. 2024. Disponible en: <https://www.proyectoencovi.com/#ultima-encovi>.
 12. Cabrera C, Gómez J, Faneite O, Uzcátegui O, Kizer S. Trends of maternal mortality by hemorrhage, avoidable tragedy? *Maternity “Concepción Palacios”.* 1939-2020. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(3):571-584.
 13. Cabrera C, Gómez J, Faneite O, Uzcátegui O. Maternal mortality by hypertensive disorders of pregnancy. Is it inevitable? *Maternity “Concepción Palacios”.* 1939-2020. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(3):585-597.
 14. Cabrera C, Gómez J, Faneite O, Uzcátegui O, Domínguez R. Maternal Mortality by sepsis. Avoidable tragedy *Maternity “Concepción Palacios”.* 1939-2019. *Gac Méd Caracas.* 2021;129(2):323-336.
 15. Díaz A, Lara D, Cabrera C, Gómez J, Faneite P. Morbilidad materna extrema: algoritmo de conducta. *Gac Méd Caracas.* 2022;130(2):290-303.
 16. Cabrera C. Morbilidad maternal extrema, en el umbral de la muerte. En: López-Loyo E, Urbina H, editores. Colección Razetti. Volumen XXVI. Caracas: Editorial Ateproca. 2022.p 43-93.
 17. Carrión-Nessi F, Omaña-Ávila O, Romero S, Mendoza D, Lahoud A, de Marchis M, et al. Síndromes hipertensivos del embarazo: pautas actualizadas para la conducta clínica. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2022;82(2):242-263.
 18. Archivo del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Estadísticas de salud perinatal en la MCP. Período 2013-2024. Caracas: MMF; 2024.
 19. Organización Panamericana de la Salud. Estados hipertensivos del embarazo. Recomendaciones para la atención de las principales emergencias obstétricas. Washington (D.C.): OPS; 2024.p.1-21.
 20. Organización Panamericana de la Salud. Guías para la atención de las principales emergencias obstétricas. 2a ed. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51029>.
 21. García J, Helleringer S, Correa G, Di Brienza M. Updated estimates of infant mortality in Venezuela. *Lancet Glob Health.* 2024;12(1): E25-E27.
 22. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Naciones Unidas. Informe sobre Desarrollo Humano 2021-2022: Tiempos inciertos, vidas inestables. Dando forma a nuestro futuro en un mundo en transformación. Nueva York (NY): UN. 2022. Disponible en: <https://hdr.undp.org/content/human-development-report-2021-22>.
 23. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects: The 2022 Revision. (Medium variant); New York (NY): UN. 2023. Disponible en: <https://population.un.org/wpp/>.
 24. World Health Organization. Global Health Expenditure Database. Geneva, Switzerland: WHO. 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/nha/database>.
 25. Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales; Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de Vida en Venezuela. ENCOVI 2020. Condiciones de vida de los venezolanos entre Emergencia Humanitaria Compleja y Pandemia. Caracas: UCAB. 2021. Disponible en: <https://www.proyectoencovi.com/encovi-2020>.
 26. Sánchez R, Machado A, Gledhill T, Gómez A. Mortalidad Materna en Venezuela: aspectos médicos y Políticas Públicas (Años 1940-2016). *Rev Digit Post.* 2023;12(3): e375.

27. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Evidencia e Inteligencia para la Acción en Salud. Portal de Indicadores Básicos. Washington (DC): OPS. 2022. Disponible en: <https://opendata.paho.org/en/core-indicators>.
28. United Nations Children's Fund. Trends in maternal mortality 2000 to 2020. New York (NY): UNICEF. 2023. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/maternal-mortality/>.
29. Dirección de Análisis de Situación de Salud, Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad Materna e Infantil. Caracas: MPPS. 2021. Disponible en: <https://drive.google.com/drive/folders/0By6RZheqt4ajVW10SmlwSEdjc0U?resourcekey=0-pZALwHUMiPwo-nOP-ACH7Q>.
30. World Health Organization. Global Health Estimates 2019 (GHE 2020): Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and Region, 2000-2019. Geneva, Switzerland: WHO. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
31. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). "A Neglected Tragedy: The global burden of stillbirths". New York (NY): UNICEF. 2020. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/84851/file/UN-IGME-the-global-burden-of-stillbirths-2020.pdf>.
32. World Health Organization. World Health Statistics 2024. Monitoring health for the Sustainable Development Goals. Geneva, Switzerland: WHO. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>
33. Peralta-Jiménez JA. Muerte fetal intrauterina. Controversias. 2019; 28(2): 75-83.
34. Tinedo MJ, Santander PF, Alonso FJ, Herrera HA, Colombo SC, Díaz M. Muerte fetal: caracterización epidemiológica. Salus. 2016;20(2):37-43.
35. Faneite P, Rivera C, Faneite J. Mortalidad perinatal: 40 años en un hospital distrital (1969-2008). Gac Méd Caracas. 2012;120(2):122-127.
36. Faneite P, Rivera C, Faneite J. Mortalidad neonatal: enfrentando el futuro. Gac Méd Caracas. 2011;119(4):309-311.
37. Faneite P, Rivera C, Faneite J, Amato R. Muerte fetal: evento actual. Gac Méd Caracas. 2011;119(1):21-27.
38. Faneite P. Mortalidad materna y perinatal. Tendencias 1969-2004. Rev Obstet Ginecol Venez. 2006;66(2):75-80.
39. Faneite P, Linares M, Faneite J, Gómez R, Sablone S, Guedez J, et al. Mortalidad neonatal: gran reto. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004;64(3):129-132.
40. Faneite P, González M, Faneite J, Menezes W, Álvarez L, Linares M, et al. Actualidad en la mortalidad fetal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2004;64(2):77-82.
41. Faneite P, Delgado P, Sablone S, Faneite J, Guédez J, Fagúndez M. ¿En cuánto contribuye el embarazo de riesgo a la mortalidad perinatal? Rev Obstet Ginecol Venez. 2003;63(2):61-66.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine; Metz TD, Snipe-Berry R, Fretts RC, Reddy U, et al. Obstetric Care Consensus # 10: Management of Stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). Am J Obstet Gynecol. 2020;222(3): B2-B20.
43. United Nations Children's Fund. Stillbirth. New York (NY): UNICEF. 2024. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/stillbirths/>.
44. United Nations Children's Fund. Neonatal mortality. New York (NY): UNICEF. 2024. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>.
45. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality. Report 2023. UNICEF. 2024. Disponible en: <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality-2024/>.
46. World Health Organization. Newborn mortality. Geneva, Switzerland: WHO. 2024. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborn-mortality>.
47. United States Agency for International Development, Carolina Population Center at the University of North Carolina. Perinatal mortality rate (PMR). Chapel Hill (NC): Data for Impact. 2024. Disponible en: <https://www.data4impactproject.org/prh/womens-health/newborn-health/perinatal-mortality-rate-pmr/>.
48. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. Ginebra, Suiza: OMS. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
49. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013;13(1):59.
50. World Health Organization. Fetal Growth Calculator. Geneva, Switzerland: WHO. 2020. Disponible en: <https://srhr.org/fetalgrowthcalculator/>.
51. Kiserud T, Benachi A, Hecher K, González Perez R, Carvalho J, Piaggio G, et al. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application. Am J Obstet Gynecol. 2018; 2(Suppl):S619-S629.
52. Cabrera C, Escudero P, Sarmiento C, Espinoza F, Rivero A, Romero M, et al. Participación de la bioética y la evidencia clínica en la medicina materno fetal. Rev Latin Perinat. 2019;22(4):227-234.
53. Faneite P. Evaluación de la salud fetal. Cuatro décadas de experiencia. En Briceño-Iragorry L, Colmenares G, editores. Trabajos de Incorporación y Discursos

- en la Academia Nacional de Medicina. Tomo XXI: Caracas: Editorial Ateproca. 2015.p.307-367.
54. Gómez J, Cabrera C, Faneite P. Integración de las pruebas de bienestar fetal anteparto: propuesta de un perfil biofísico extendido. *Gac Méd Caracas*. 2022;130(2):246-263.
 55. Grupo Banco Mundial. Salud. Datos. Washington (DC): BM. 2024. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/tema/salud>.
 56. Gómez-Marín J, Cabrera-Lozada C, Rivero-Fraute A, Robayo-Rodríguez Y, Lozada C, Faneite-Antique P. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal: aproximación ultrasonográfica. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXIX. Caracas: Editorial Ateproca; 2023.p.87-121.
 57. United Nations Children's Fund. Newborn Care. New York (NY): UNICEF. 2024. Disponible en: <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/newborn-care/>.
 58. Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales; Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de Vida en Venezuela. Caracas: UCAB; 2021. Disponible en: <https://www.proyectoencovi.com/>
 59. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Informe de evento. Mortalidad perinatal y neonatal tardía. A período epidemiológico VIII de 2023. Bogotá, Colombia: INS. 2023. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/MORTALIDAD%20PERINATAL%20PE%20VIII%202023.pdf>.
 60. Valenzuela CP, Gregory ECW, Martin JA; Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Perinatal mortality in the United States, 2020–2021. NCHS data brief, no 489. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics. 2023. DOI: 10.15620/cdc:134756.
 61. Medina L, Morante A. Mortalidad neonatal en la Maternidad Concepción Palacios durante el año 1989. *Gac Méd Caracas*. 1994;102(1):57-65.
 62. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(6):705-718.
 63. Archivo del programa de especialización en Medicina Materno Fetal. Programa 2024. Caracas: MMF; 2024.
 64. Fetal Medicine Foundation. Assessment of risk for preeclampsia (PE). London, United Kingdom: FMF. 2024. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/background>.
 65. Fetal Medicine Foundation. Preterm birth - cervix. London, United Kingdom: FMF. 2024. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preterm/cervix>.
 66. Fetal Medicine Foundation. Risk for trisomies at 11-13 weeks. London, United Kingdom: FMF. 2024. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/research/assess/trisomies>.
 67. Gómez Marín JV, Guevara M, Sarmiento C, Romero M, Rivero A, Cabrera-Lozada C. Ultrasonido cerebral transfontanelar postnatal en medicina materno fetal: estado del arte. En: Nézer de Landaeta I, Sorgi Venturoni M, editores. Colección Razetti. Volumen XXX. Caracas: Editorial Ateproca; 2024.p.190-219.
 68. Noguera Millán L, Padilla Leidenz H, Rivero Fraute A, González Blanco M. Ultrasonido pulmonar: patrón pulmonar en preeclampsia con criterios de gravedad. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2023;83(4):387-396.
 69. Coa B, Baquero Y, Sarmiento C, Cabrera C, Gómez J. Evaluación sonográfica de las modificaciones de la íntima/media de las arterias carótida común y femoral en pacientes con preeclampsia severa. *Rev Latin Perinat*. 2022;25(1):36-45.
 70. Moreira W, Gómez J, Cortez J, Vallejo C, González M, Cabrera C. Eco doppler de la arteria oftálmica materna y prueba rápida de proteinuria como marcadores diagnósticos en los trastornos hipertensivos del embarazo. *Rev Latin Perinat*. 2018;21(1):22-30.
 71. Martínez M, Muñoz N, Gómez J, González M, Robayo Y, Cabrera-Lozada C. Eficacia del índice cabeza-abdomen-fémur en la evaluación del crecimiento fetal en hijos de madres hipertensas. *Rev Latin Perinat*. 2023;26(3):99-112.
 72. Khalil A, Sotiriadis A, D'Antonio F, Da Silva-Costa F, Odibo A, F Prefumo, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of third-trimester obstetric ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2024;63(1):131-147.
 73. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GR, Da Silva-Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;59(6):840-856.
 74. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology; Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(1):127-143.
 75. Guevara-Casalta N, Pérez-Marrero E, Seti-Meindhart J, Carrillo AV. Evaluación de la madurez fetal: relación entre intestino grado 4, fosfolípidos del líquido amniótico (test de Clements) y creatinina. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1985;45(1):51-52.
 76. Sosa-Olavarría A, Díaz-Guerrero L. Índice relativo de impedancia Doppler entre el ductus arterioso y la arteria pulmonar en el embarazo normal, pretérmino y postérmino. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60(2):97-101.

77. Huamán-Guerrero, Sosa-Olavarría A. Madurez pulmonar fetal: evaluación ecográfica, ¿es confiable? *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2015;61(4):427-432.
78. Serrano BMA, Serrano BJR. Aminofilina como inductor de madurez pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2 y diabetes gestacional; resultados perinatales. *Rev Esp Med Quir.* 2014;19(1):30-38.
79. Moreira W, Pacheco R, Sarmiento C, Latan J, González M, Cabrera C. Diagnóstico de la madurez pulmonar fetal mediante el índice de tiempo aceleración/tiempo de eyección de la arteria pulmonar, posterior al uso de betametasona. *Rev Latin Perinat.* 2018;21(2):71-76.
80. Briceño-Pérez C, Sanabria-Briceño JC. Administración prenatal de corticosteroides para maduración pulmonar fetal: realidad mundial. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2019;79(4):246-258.
81. Terán L, Lozano-Hernández R, Fernández J, Rodríguez M, Villavicencio A. Efecto protector de L-carnitina y Omega-3 sobre el crecimiento fetal intrauterino en gestantes con trastornos hipertensivos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2017;77(4):244-250.
82. Agencia para el Desarrollo Internacional de los Estados Unidos. Suplementos Nutritivos a Base de Lípidos en Pequeñas Cantidades. Arlington (VA): USAID. 2024. Disponible en: https://www.advancingnutrition.org/sites/default/files/2024-02/usaaid-an-suplementos_nutritivos_a_base_de_li%CC%81pidos_en_pequen%CC%83as_cantidades.pdf
83. Norman J, Shennan A, Jacobsson B, Stock SJ; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on the use of prenatal corticosteroids to improve outcomes and minimize harm in babies born preterm. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):26-30.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice; Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4): e187-94.

Effectiveness of cognitive behavioral therapy in women with breast cancer with depression and/or anxiety: A systematic review

Efectividad de la terapia cognitivo-conductual en mujeres con cáncer de mama con depresión y/o ansiedad: una revisión sistemática

Lorena Cudris-Torres^{1*}, Liliana Silvera Torres², Mauricio José Núñez-Delgado³, Lilian Danielle Bolaño Acosta⁴, Maira A. López-Castellar⁵, Álvaro Barrios-Núñez⁶, Jorge Armando Niño-Vega⁷, Valmore Bermúdez⁸

SUMMARY

Background: Breast cancer is considered the most common and leading cause of death in women worldwide, affecting quality of life and mental health, with depression and anxiety being common mental disorders. The systematic review aimed to evaluate the effectiveness of cognitive behavioral therapy in the management of depression and/or anxiety in women

with breast cancer. **Methods:** It was conducted a systematic review of clinical trials of patients diagnosed with breast cancer who had depression and/or anxiety and had received psychological intervention, especially Cognitive Behavioural Therapy (CBT), comparing the effectiveness of CBT with pharmacological therapy and/or psychological therapies other than CBT. **Results:** We included 11 studies with 735 participants from four continents: Asia, Europe, North America, and Latin America; most of the interventions were conducted with group Cognitive Behavioural Therapy, showing greater effectiveness for managing depression and anxiety in women with cancer than other psychological therapies. **Conclusions:** Group

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.21>

ORCID: 0000-0002-3120-4757)^{1*}
ORCID: 0000-0002-7797-9785)²
ORCID: 0000-0002-5363-1805)³
ORCID: 0000-0003-4286-4301)⁴
ORCID: 0000-0002-9761-840X)⁵
ORCID: 0000-0003-4153-8950)⁶
ORCID: 0000-0001-7803-5535)⁷
ORCID: 0000-0003-1880-8887)⁸

¹Universidad de la Costa, Barranquilla, Colombia. E-mail: lcudris3@cuc.edu.co

²Fundación Universitaria del Área Andina, Valledupar, Colombia. E-mail: lsilvera2@areandina.edu.co

³Universidad Popular del Cesar, Valledupar, Colombia. E-mail: mjnunez@unicesar.edu.co

Recibido: 27 de julio 2024
Aceptado: 13 de agosto 2024

⁴Universidad Nacional Abierta y a Distancia, Valledupar, Colombia. E-mail: lilian.bolano@unad.edu.co

⁵Universidad Popular del Cesar, Valledupar, Colombia. E-mail: mairaalejandralopez@unicesar.edu.co

⁶Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia. E-mail: alvaro.barrios@zentría.com.co

⁷Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Duitama, Colombia. E-mail: jorgearmando.nino@uptc.edu.co

⁸Centro de Investigaciones en Ciencias de la Vida, Universidad Simón Bolívar. Barranquilla, Colombia. E-mail: valmore.bermudez@unisimon.edu.co

*Corresponding author: Lorena Cudris-Torres, Profesor Titular 3, Departamento de Ciencias Sociales, Universidad de la Costa. E-mail: lcudris3@cuc.edu.co

CBT generates significant changes with medium to large effect sizes, showing reductions in depression and anxiety symptomatology in women with breast cancer.

Keywords: *Breast cancer, depression, anxiety, women, Cognitive Behavioural Therapy (CBT).*

RESUMEN

Introducción: *El cáncer de mama se considera la causa más frecuente y principal de muerte en mujeres en todo el mundo, y afecta la calidad de vida y la salud mental, siendo la depresión y la ansiedad trastornos mentales frecuentes. La revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de la depresión y/o la ansiedad en mujeres con cáncer de mama. Métodos:* *Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que presentaban depresión y/o ansiedad y que habían recibido intervención psicológica, especialmente Terapia Cognitivo Conductual (TCC), comparando la efectividad de la TCC con la terapia farmacológica y/o terapias psicológicas distintas de la TCC. Resultados:* *Se incluyeron 11 estudios con 735 participantes de cuatro continentes Asia, Europa, Norteamérica y Latinoamérica, la mayoría de las intervenciones se realizaron con Terapia Cognitivo Conductual grupal, mostrando mayor efectividad para el manejo de la depresión y la ansiedad en mujeres con cáncer que otras terapias psicológicas. Conclusiones:* *La TCC grupal genera cambios significativos con tamaños del efecto de medianos a grandes mostrando reducciones en la sintomatología de depresión y ansiedad en mujeres con cáncer de mama.*

Palabras clave: *Cáncer de mama, depresión, ansiedad, mujeres, Terapia Cognitivo Conductual (TCC).*

INTRODUCTION

Cancer is considered a chronic degenerative disease that affects the quality of life of both patients and their caregivers. Among the types of cancer, breast cancer is regarded as the most frequent and the main cause of death in women worldwide. This type of cancer not only represents a significant burden in terms of mortality but also in terms of quality of life, especially in less developed countries, where deaths from breast cancer occur in women under 70 years old (1-5).

The impact of breast cancer goes beyond the physical effects of the disease and treatments. This disease significantly affects the emotional and social well-being of patients, contributing to the development of disorders such as anxiety, depression, and stress. These emotional disorders require interdisciplinary management involving both psychologists and psychiatrists to stabilize the mental health of patients, which in turn improves the results of oncological treatment (6-10).

In this context, cognitive behavioral therapy (CBT) has been recognized as an effective intervention for the management of anxiety and depression in women with breast cancer. Studies indicate that between 15 %-25 % of women with breast cancer experience these disorders, and CBT is effective in reducing these symptoms and promoting a better quality of life. Specifically, behavioral activation (BA), a technique within CBT, has shown positive results in emotional regulation and the general well-being of patients (11).

Pre-experiment (n=18) showed a statistically significant difference in the reduction of depression symptoms after the AC intervention, with a notable decrease in the pretest (M=7.72, SD=8.094) and posttest (M=2.28, SD=2.608) depression scores, $t(17) = -4.002$, $p=0.001$, $d=1.658$. These results underline the potential of AC to improve mental health in women with breast cancer significantly, decreasing symptoms of anxiety and depression and registering a considerable effect size (12).

Among the various CBT techniques and tools, psychoeducation plays a crucial role. Psychoeducation not only improves understanding of the disease and adherence to treatment but also helps reduce anxiety related to cancer and its treatment. Evidence supports that group CBT offers essential emotional support, assisting patients in coping with the negative impact of cancer, adapting to the disease, and improving quality of life (13-16).

Considering this problem, several studies developed in different countries (12,17-25) agree that group CBT provides essential emotional support to cope with the negative impact of cancer, adapt to the disease, and express feelings, emotions, and daily experiences. In addition,

these studies highlight how group CBT facilitates the establishment of new social relationships and bonds that help to understand the isolation and loneliness experienced by patients with this type of cancer. Likewise, the implementation of positive strategies in directed groups is analyzed, allowing for the identification of problems and mobilization of personal resources, facilitating healing, and improving the quality of life (26-39).

Comparatively, the literature shows that other psychological interventions, such as psychosocial therapies, Gestalt therapy, Transpersonal Psychology, and group therapies, are less effective than CBT in managing depression and anxiety in patients with breast cancer (2,17,20,22,40,41). This highlights the importance of evaluating and highlighting the efficacy of CBT in this specific context, identifying the mechanisms that contribute to patient satisfaction and well-being through the therapeutic strategies employed.

Therefore, it is important to evaluate the effectiveness of cognitive behavioral therapy in the management of depression or anxiety in women with breast cancer, to identify the intervention of mechanisms that generate satisfaction and well-being with the therapeutic strategies used.

METHODS

The systematic review was developed using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) methodology, using the phases proposed by (42): search, identification, selection, choice, and interpretation. It was registered in the Prospective International Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the number CRD42023458611.

Search process

The search initially included the databases PsycINFO, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL, Web of Science, and APA PsycNet, as they are the most widely used in high-impact manuscripts at a global level in the area of knowledge, using

the following search descriptors: “clinical trials”, “psychological therapy”, “psychological treatment”, “Cognitive-Behavioural Therapy”, “pharmacological treatment”, “women”, “breast cancer”, “anxiety”, “depression”.

Selection process

Studies published in scientific journals collect relevant data on psychological and pharmacological interventions in women with breast cancer who suffer from depression and/or anxiety. The inclusion criteria were studies with women with breast cancer who suffer from depression and/or anxiety and who have received cognitive behavioral therapy, other psychotherapies, or pharmacological treatments for their management.

Six hundred eighty articles were detected and exported to BibTex format in Mendeley, of which 26 duplicate citations were identified. Subsequently, the titles and abstracts of the remaining 654 articles were reviewed, excluding 643 studies whose central theme was not intervention but clinical trials with CBT, psychological, or pharmacological therapies in breast cancer patients presenting with depression and anxiety. During the selection process, disagreements between reviewers were managed through discussion and consensus; if necessary, a third reviewer with expertise in the subject was consulted to resolve the arguments. According to this procedure, 11 articles were ultimately selected for review in this study (Figure 1).

Election process

The 11 articles selected included 735 clinical trial participants from 8 countries on four continents: Asia (Iran, Korea, and Japan), Latin America (Mexico and Puerto Rico), North America (United States), and Europe (France and Spain) for full-text reading and data analysis. An Excel database was then organized for analysis. The following information was recorded for each article: authors, year of publication, sample selection, geographical location, population characteristics, training of the intervening professional, type of therapy (psychological/pharmacological), intervention (psychological or

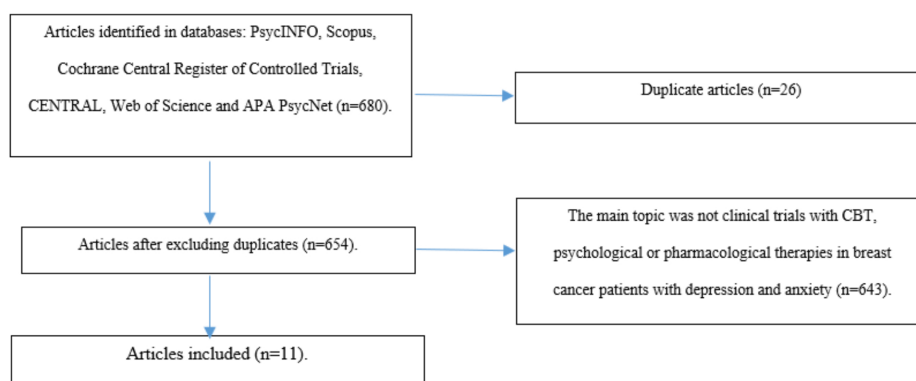


Figure 1. Flow chart of elements selected for review.

Note: The graph represents the item selection process according to PRISMA.

medical approach, medication used if applicable, effect size and effectiveness of the therapy).

Context

Clinical trials were carried out on women with breast cancer published in English or Spanish in journals without geographical or temporal delimitation. Participants could be inpatients or outpatients, regardless of cancer type or stage. Diagnostic criteria for depression and/or anxiety should be based on ICD-11 or DSMV, regardless of the level of severity. The review was interested in studies that have measured depression and/or anxiety with psychometric questionnaires whose internal consistency is greater than 0.75, either by Cronbach's Alpha or McDonald's Omega. The diagnosis of depression and/or anxiety have been made by health professionals such as psychologists, psychiatrists, and doctors (in special cases).

Data extraction (selection and coding)

Primary search was conducted in the selected databases using the discriminated keywords in MeSH. Two independent teams of three researchers reviewed each article's title and abstract, selecting articles most likely to present relevant information for the study.

The following variables were collected in MS Excel: first author, publication date, country, title, abstract, DOI and/or URL, journal, language, country where the study was conducted, journal publisher, journal quartile, database, or source. The teams then compared the selection; during this process, articles with a selection match were included in a final database.

Secondly, teams again worked independently on the new database, which guided the articles read at length and analyzed. In this step, the information was stored in a second Excel template, which included authors, year of publication, methodology, sample selection, geographical location, population characteristics, training of the intervening professional, type of therapy (psychological/pharmacological), effect size, and effectiveness of the therapy. The results of the reviews were then compared between the two groups and in case of disagreements, the authors consulted a third author who had not participated in recent searches and acted as a judge. The papers were reviewed again, and a third "consensus" Excel spreadsheet was completed, in which the inclusion criteria were checked.

Bias risk assessment (quality)

The following sequence was considered to assess the risk of bias:

A team of two authors, who were not involved in data extraction, assessed methodological quality using the Rob2 tool (<https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-ensayos-aleatorizados-de-herramientas>).

The aspects of the articles to be evaluated were: Randomization process; Deviation from expected interventions; Lack of outcome data; Outcome measurement; Selection of reported outcomes. The results of the Rob2 tool classified studies as having a “high risk,” “some concerns,” or “unclear” risk of deviation.

Once the studies had been classified, all authors participated in the discussion on disagreement.

Strategy for data synthesis. The information is presented in three sections.

1. The results are described in narrative form according to the main categories (by treatments): CBT, other psychotherapies, and pharmacological treatment.
2. Tables showing data frequencies such as geographical location, sample size or population characteristics, professionals involved in the process, name of the drugs used in the pharmacological treatments, effect size, names of therapies and other relevant data to the review.
3. The last section presents a synthesis of the results of CBT therapy, other psychotherapies, and pharmacological treatments in women with breast cancer and depression and/or anxiety.

RESULTS

Effectiveness of interventions

Table 1 shows the socio-demographic data of the studies reviewed to analyze the effectiveness of cognitive behavioral therapy in women with breast cancer with anxiety and depression; it can be seen that in Asia, all the intervention therapies were group therapies, with an age range

of participants between 20-75 years, particularly in Korea there is a study with a larger sample size (102 subjects) where the professionals in charge were nurses and doctors and with an intervention approach based on transpersonal therapy. Similarly, for all the studies reviewed in this continent, a significant decrease in anxiety and depression symptoms was observed.

In Latin America, smaller sample sizes are evident in comparison with the Asian continent, where the subjects ranged in age from 18 to 75 years; in the countries included in the Latin American review, 60 % of the professionals who applied the therapy were psychologists and the remaining 40 % were doctors. Individual therapy prevails over group therapy. Likewise, all intervention approaches were based on cognitive behavioral therapy. Regarding the effectiveness of the intervention in the studies reviewed, significant changes are evident, with effect sizes ranging from medium to large.

There is evidence that group therapy with an intervention approach based on yoga and Transpersonal Psychology was used in North America and the United States. The participants were between 27 and 71 years old, and doctors applied the treatment. There was no evidence of significant changes in the depressive symptomatology of the subjects evaluated.

On the other hand, on the European continent, there is a French study with a larger sample size (203 subjects); both in France and Spain, it is evident that they opted for group therapy with smaller age ranges of participants compared to the other countries ranging from 30-65 years, the intervention approach focused on psychoeducation and behavioral therapy and is applied by professionals in psychology, with significant results in terms of reducing the symptoms of depression and anxiety.

Sample size findings

The 11 clinical trials reviewed present variations in sample size ranging from 6 to 203 women aged between 18 and 75 years; the total sample was 735 participants in studies carried out in 11 countries on four continents.

Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
(22)	A quasi-experimental study was conducted with pretest, posttest, and control groups. Participants in both the experimental and control groups completed the Beck Anxiety Inventory (BAI) and the Beck Depression Inventory (BDI) as pre- and post-tests. Covariance analysis was used as the statistical method.	Thirty women with breast cancer diagnosed at Shohada Hospital in Tajrish, Tehran, who were covered by the Cancer Research Centre (CRC), completed the Beck Anxiety Inventory using a convenience sampling method. Inclusion criteria for the current study population were: 1) age between 30 and 65 years; 2) literate; 3) breast cancer diagnosed at stage I, II, or III in patients who completed standard therapies. Exclusion criteria were: 1) Mental disorders and other cancers and 2) Concurrent participation in other psychology courses.	Iran	Psychologists and Doctors	The type of intervention lies in psychosocial interventions, taking into account that these can play an important role in reducing anxiety and depression among breast cancer survivors. Therefore, group coaching based on acceptance and commitment therapy can help women cope better with their condition and decrease their anxiety and depression.	Cognitive-behavioral therapies.	Not applicable	The findings of the present study have shown that patients with breast cancer after participating in the behavioral activation intervention lowered their anxiety levels.	In the acceptance and commitment group training, anxiety and depression decreased significantly ($p < 0.05$). The results demonstrated that group training based on acceptance and commitment therapy is an effective method to reduce anxiety and depression. Therefore, psychological interventions can be used to reduce the psychological difficulties of women with breast cancer.
(2)	A descriptive study will be conducted under pre- and post-test evaluations. Instruments were applied, including sociodemographic questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression	Six women with breast cancer in remission stage tertiary hospitals in Mexico City, with an age range of 31 to 75 years, in which sociodemographic variables of the participants were considered, such as residence, marital status, education, occupation, clinical	Mexico	Psychologists	The intervention was carried out in three phases: the first is the application of technical instruments and formats for evaluation; the second is planning and organizing tasks and activities oriented to the patients' lives and values, preparing them to confront and resolve difficulties; and the third is preparation for closure, reinforcement of therapeutic strategies to remain active, and application of inventories.	Brief Activation Therapy for Depression (BATD-R), from psychoeducational interventions and behavioral activations oriented towards quality of life and comprehensive health.	Not applicable	It was concluded that the BATD-R protocol resulting from the Behavioral Activation model was assertive and functional under execution in hospital contexts.	According to the BDI-II scores, all six patients presented a clinically significant decrease (RCUT = 2.55-4.58). Patients two, four, and five presented better HRQL results and a significant clinical change (IQR = -2.01 to -5.44).

Continued in pag. 808...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
	Inventory-II (BDI II), the EORTC-QLQ C30, as well as four self-registration formats of the BATD protocol.R.								
(21)	Two hundred and three patients recruited after primary treatment were randomly assigned to a treatment group (psychoeducational intervention) or a waiting list control group. The 8-week program of 2-hour sessions included topical discussions, information, and training in stress management techniques	Two hundred three recruited after primary treatment were randomly assigned to a treatment group (psychoeducational intervention) or a waiting list control group.	France	Psychologists	Psychoeducational Intervention: The program consisted of 8-week sessions of 2 hours, which included thematic debates, information, and training in stress management techniques.	Psychoeducational Group Intervention does not specify focus.	Not applicable	A significant anxiety reduction (STAI, POMS) was found among group participants, as a reduction in anger, depression, and fatigue (POMS), a significant improvement in vigor and interpersonal relationships (POMS), in the emotional and role functioning, health, state, and level of fatigue (EORTC QLQ-C30). In contrast, coping strategies (MAC) were not significantly different between the groups. No adverse effects related to the group were observed and overall satisfaction levels were very high	The study demonstrates the feasibility and effectiveness of a psychoeducational intervention, which can accelerate the reduction of adverse effects present at the end of treatment. It represents an excellent complement or an alternative to individual psycho-oncological therapeutic support, widely proposed in France, and should now be tested in groups with other types of cancer and other phases of the disease.
(12)	An open clinical trial was conducted with a single group (n=21). The intervention lasted 12 weeks, and the participants received services	For twenty-one participants aged between 35 and 70 years, non-probabilistic sampling was used due to availability and snowball	Puerto Rico	Psychologists, physiologists, and physical educators.	Behavioral activation therapy, through physical activity.	Cognitive-behavioral therapy.	Not applicable	There was a statistical difference significant in the reduction of depression symptoms shown in the pre-test (M = 7.72, SD = 8.094) and the post-test (M = 2.28, SD =	The results confirm the hypothesis of the impact of AC through AF on the significant reduction in symptoms of depression and anxiety in this sample.

Continued in pag. 809...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
	at the University of Puerto Rico Sports Complex. Repeated measures t-test analyzes were performed and effect sizes were calculated. This research is based on a pre-experimental design. The typology corresponded to the design with a single group.	They disseminated the information through promotional sheets on the bulletin boards of the University of Puerto Rico, Río Piedras campus (UPRRP), institutional email of the UPR system, social networks, support groups for patients of cancer and hospitals where SCM received treatments and services. Likewise, some participants referred other survivors who were interested in participating. Participants were recruited in the prolonged/extended or permanent stages. All survivors had completed medical treatment. Eighteen women of Puerto Rican nationality participated, 2 Dominican and 1 Chilean, who resided in Puerto Rico.	Korea	Nurses, Doctors	Brain Wave meditation with vibration for women with breast cancer.	Transpersonal psychology	Not applicable	12.608), t(17) = -4.002, p = .001, d = 1.658. The results suggest that after completing the AC intervention with PA, the depression symptoms of this sample decreased significantly and a large effect size was reported. The results showed a statistically significant difference in the reduction of anxiety symptoms reported in the pre-test (M = 4.83, SD = 5.250) and post-test (M = 1.83, SD = 3.130), t(17) = -3.445, p = .003, d = 1.415. The results suggest that after completing the AC intervention with PA, the anxiety symptoms of this sample decreased. Significantly and a size of significant effect.	These findings indicate that meditation could be a positive, non-invasive intervention for breast cancer patients undergoing radiotherapy.
(43)	A randomized, open-label clinical trial investigating the effects of meditation on anxiety, depression,	They interviewed 252 potential candidates, and 102 patients agreed to participate in the study. Each group							

Continued in pag. 810...

EFFECTIVENESS OF COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
	fatigue, and quality of life in women receiving radiotherapy for breast cancer.	had 51 patients. They were recruited for approximately three months, from April 27, 2011, to July 30, 2011.							
(20)	Longitudinal study to understand how maladaptive emotions evolve when participating in group therapy to improve quality of life. It was evaluated with an individual interview, data from the clinical and psychological history were collected, the patient's emotional state was assessed, and subsequently, the patient was included in a support group, depending on whether she complied with the clinical and psychological criteria indicated above. To know the emotional evolution of the patients throughout the eight months of group intervention, three assessments were carried out: the	Thirty-eight women aged between 35 and 65 years. Inclusion criteria: women with breast cancer with psychosocial difficulties due to the diagnosis, the disease, or its treatment, evolved, for example, anxiety, depression, stress, sadness, emotional exhaustion, lack of hope, etc.; and patients who need or want to communicate and share their experience with people who have suffered the same disease. Exclusion criteria: patients with breast cancer with metastasis will be in the active treatment phase (except adjuvant hormonal treatment). Be in the relapse phase; the presence of two different primary tumors; the presence of other important associated diseases that may interfere	Spain	Psychologists	Cognitive-Behavioral Therapy	The intervention involved group psychological support therapy, overseen by a psychology professional. Each group, comprising a minimum of 5 and a maximum of 10 individuals, met biweekly for an hour and a half over approximately eight months, equating to 20 sessions per group. The psychology professional guided and facilitated the group discussions, ensuring a supportive and constructive environment. Applied group therapy combines the expression of emotions (emotive-expressive therapy) with the practice of cognitive-behavioral techniques to reduce emotional difficulties derived from the diagnosis and treatment of the disease, facilitate adaptation and improve quality of life.	Not applicable	The Friedman test was used. The comparison test for paired data indicates that the emotional distress subscale presents an important difference between medians. At the end of the intervention, the patients emotionally evolved more favorably (P<0.02), considering their state of health, than when they began the therapy.	1. Throughout the group therapy, it was observed that the patients improved in all emotions and the global score of emotional distress compared to the situation before the therapy. 2. The improvement of the women with breast cancer, 20 women scheduled for surgery, ten were assigned to the control group, assessment of the quality of life are shown to be statistically significant. 3. The improvements observed in terms of decreased depression, anxiety and fear suggest that group therapy can be an alternative to that group therapy can be an alternative to psycho-pharmacological treatment. 4. Therapy is effective in recovering enthusiasm for things. 5. Anxiety, depression, and fear are the three items with the highest scores in the subscale before, during, and after treatment.

Continued in pag. 811...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
		Sociodemographic with the following data: clinical history, up of therapy; and emotional presence and subscale of the QL-CA-Alex Quality of Life Questionnaire (Cronbach's Alpha of 0.816).				Starting from the 4 th session and throughout the therapy, different psychological topics are worked on that can be included in four modules: anxiety, depression, self-esteem and body image, emotional relationships and sexuality.			
(19)	Twenty women scheduled for surgery participated; ten were assigned to the control group and 10 to the experimental group. They were evaluated with the HADS and IDARE scales before and after the intervention, with a confirmed diagnosis of breast cancer, scheduled for surgery in the oncology service of the Hospital Juárez de México. The inclusion criteria were: 1) Patients with a confirmed diagnosis of breast cancer; 2) scheduled to perform a surgical procedure; 3) wait for the surgical procedure of at least two weeks;	Of women with breast cancer, 20 women scheduled for surgery, ten were assigned to the control group, and 10 to the experimental group. The sample was made up of 20 women between 33 and 67 years old, with an average age of 52 years. The intervention, with a confirmed diagnosis of breast cancer, scheduled for surgery in the oncology service of the Hospital Juárez de México. The inclusion criteria were: 1) Patients with a confirmed diagnosis of breast cancer; 2) scheduled to perform a surgical procedure; 3) wait for the surgical procedure of at least two weeks;	Mexico	Doctors	Psychoeducation, breathing and imagination training Guided.	Cognitive-Behavioral Therapy	Not applicable	Although the results do not generally suggest statistically significant differences between the groups, they present a medium to high effect size, which can be attributed to the intervention. In the control group, anxiety scores in both instruments increased in the post-test. In contrast, they decreased in the experimental group, which may be related to the proximity of the surgical event.	These findings suggest that a short-term multicomponent intervention is effective in the hospital context, where people must face various situations that generate anxiety.

Continued in pag. 812...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Intervention (psychological approach or medical approach)	Medicines used if applicable.	Size of the effect	Effectiveness of therapy
		4) clinical identification of anxiety. On the other hand, patients who presented any of the following criteria were excluded: 1) illiterate people; 2)withrespiratory problems;3) with the presence of uncontrolled or untreated comorbidities;4) with identified depression; 5) with cognitive impairment due to illness or treatment; 6) with ongoing psychiatric treatment.							
(44)	The intervention design was one group sampled by convenience; tests were applied before and after treatment. To measure the variables, the HAD tests (Hospital Anxiety and Depression Scale), Whoqol Bref (perception of quality of life) and the CAEPO (stress coping questionnaire for cancer patients).	Fifteen patients with breast cancer who were inactive treatment were treated in the oncology area of "Dr. Ignacio Morones Prieto" from the state of San Luis Potosí, Mexico. Among the inclusion criteria are women over 30 years of age, diagnosed with breast cancer in a non-advanced stage, in the active treatment phase, are within the	Mexico	Psychologists	Cognitive-Behavioral Therapy	Cognitive behavioral therapy: psychoeducation, muscle relaxation, progressive, guided behavioral imagination, diaphragmatic breathing, self-recording, thoughts automatic, ABC-DE technique, thought stopping/ desensitization, systematic, solution from problems.	Not applicable	A greater effect was found in two quality-of-life dimensions: physical health and interpersonal relationships. Likewise, a greater global change was seen in the HAD scale and the two subscales.	The data demonstrates the effectiveness of treatment, and positive changes are revealed, both clinically and statistically, in emotional distress, mainly anxiety. Regarding the depression variable, although no difference was observed as statistically significant, they found a clinically significant reduction according to the cut-off points of the HAD scale.

Continued in pag. 813...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Size of the effect	Medicines used if applicable	Size of the effect	Effectiveness of therapy
(18)	A repeated measurements design was used pretest, posttest, and two-month follow-up. The study evaluated the effects of a cognitive-behavioral intervention on the coping styles and depressive symptoms of breast cancer patients undergoing modified radical mastectomy.	26 women over the age of Eighteen years old with a diagnosis of breast cancer, candidates for mastectomy surgery, were evaluated using the Brief Coping Inventory and the Hospital Anxiety and Depression Inventory (HADS).	Mexico	Doctor	Intervention based on psychoeducation, autogenic relaxation and cognitive restructuring, and problem-solving methods.	Cognitive-behavioral therapy.	Not applicable	At the end of the intervention, the results showed a significant effect on coping styles (p=0.03) and a significant reduction in anxious symptomatology (F=5.09, p=0.01). In contrast, no changes were observed in depressive symptomatology. Measurements.	Significant effect on anxious symptoms, without changes in depressive symptoms.
(40)	A 3-month randomized controlled trial with two post-treatment assessments was conducted on 200 breast cancer survivors assigned to 12 weeks of twice-weekly 90-minute Hatha Yoga classes or wait-list control.	Two hundred female survivors of stage 0 to III breast cancer. Women between the ages of 27 and 76. They had completed cancer treatment within the past three years and were at least two months postoperative from surgery or adjuvant therapy or radiation, whichever came last. Women were recruited through referrals from oncologists, community print and web advertisements, and breast cancer groups and events.	USA	Doctors	Hatha yoga-	Transpersonal psychology	Not applicable	Immediately after treatment, fatigue was not lower (P > 0.05), but vitality was higher (P = 0.01) in the yoga group compared to the control group. Three months after treatment, fatigue was lower in the yoga group (p = 0.002), vitality was higher (p = 0.01), and IL-6 (p = 0.027), TNF-α (p = 0.027), and IL-1β (P = 0.037) were lower for yoga participants compared to the control group. The groups did not differ in depression at any time point (P > 0.2).	The practice of yoga does not show improvements in depressive symptoms in the sample evaluated.

Continued in pag. 814...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Size of the effect	Medicines used if applicable	Size of the effect	Effectiveness of therapy
(17)	This was a randomized controlled trial comparing an MBCT intervention and wait-list control (WLC) in outpatients with non-metastatic breast cancer.	In this study, 74 participants were randomly assigned to the MBCT group (n = 38) or the control group (n = 36). The average age of the participants was 53.7 years, ranging from 38 to 70. The majority were patients with stage I and II breast cancer—the average time since cancer diagnosis was approximately three years. There were no significant differences in the demographic and clinical characteristics of the participants between the intervention group and the control group. Eligibility criteria were as follows: 1) clinical diagnosis of stage 0 - III breast cancer, 2) age between 20 and 74 years, and 3) total score of five or more on the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS 4) Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0e2, 5)	Japan	Psychiatrists, Psychiatric Nurses with experience in mindfulness and training in MBCT	Cognitive-Behavioral Therapy	The intervention group, comprising 38 participants, underwent an eight-week MBCT program (two hours per week) in a supportive group format. This program, which was a modified version of the original MBCT program, aimed to foster a sense of community among the participants, a unique aspect that contributed to its effectiveness. The program consisted of formal meditation exercises, psychoeducation based on cognitive therapy, and discussion and interaction between participants to facilitate their learning. Participants were assigned tasks in each session, which were supposed to last between 20 and 45 minutes daily. Participants received a compact disc with a meditation guide.	Not applicable	, with its participants, experienced a significantly greater improvement at week 8 in their psychological distress (anxiety and depression) compared to the control group. The difference in HADS total score was 7.82, with an effect size of Cohen's $d=1.17$, indicating the effectiveness of the MBCT intervention. This difference remained significant at 12 weeks, further reinforcing the positive impact of the MBCT program.	The study demonstrated that our MBCT intervention significantly reduced psychological distress (both anxiety and depression) in patients with non-metastatic breast cancer. The present study has some limitations. First, the study sample was relatively small and limited to outpatients with nonmetastatic breast cancer at a single center. Second, using a WLC instead of an active control weakens the robustness of the study. The effectiveness of our intervention may derive in part from the non-specific effect of group therapy.

Continued in pag. 815...

...continuation Table 1. Individual characteristics and results of the included studies (n = 11).

Authors, year of publication	Methodology	Sample selection	Geographical location	Training of the intervening professional	Type of therapy (Psychological /Pharmacological)	Size of the effect	Medicines used if applicable	Size of the effect	Effectiveness of therapy
		expected clinical prognosis of one year or more, 6) ability to communicate in Japanese, and 7) submission of written informed consent. Patients were excluded if they had experience with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) and Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) or had any serious physical or psychiatric symptoms that prevented them from participating in the study.							

Profession of therapists

Psychologists develop interventions exclusively in countries such as Mexico, France, and Spain (2,21,44). Some studies were carried out by doctors, as is the case in Mexico and the United States (18,19,40), and other clinical trials carried out in Iran, Puerto Rico, South Korea, and Japan were advanced by interdisciplinary teams in the health area made up of Doctors, Physiologists, Nurses, Psychologists and Physical Educators (12,17,43,22).

Type of therapy, intervention, and approach

The majority of interventions were carried out from the Cognitive-Behavioral Therapy model (n=9) and covered techniques, variants and strategies such as Brief Behavioral Activation Therapy for Depression (BATD-R), psychoeducation, ABC-DE technique, thought stopping, cognitive restructuring, problem-solving method, breathing and guided imagination training, self-recordings, systematic desensitization, autogenic, muscular and progressive relaxation, diaphragmatic (2,12,13,17-22,44), the modality was face-to-face, group and individual.

Psychoeducation as a CBT tool represents a global, interdisciplinary approach that adds educational intervention to psychological support. It provides patients and their families with ideal and realistic knowledge about breast cancer, associated treatments, side effects, possible complications, and some hypotheses in terms of problem-solving (17,19,26,28-30,41,44).

Of the clinical trials with alternative treatments, such as Hatha yoga and Transpersonal Psychology, developed in the United States, the practice of yoga does not improve depressive symptoms in the sample evaluated by (40). A study developed by (43) in Korea indicated that Brain Wave Vibration meditation could be a positive and non-invasive intervention for breast cancer patients during radiotherapy in aspects such as anxiety, fatigue, and quality of life. Global; however, there were no positive effects on depression.

DISCUSSION

CBT is based on the premise that human experience is facilitated by the interconnection between thoughts, emotions, physical sensations, and behaviors. Thoughts are highlighted as the prominent influence on a person's experience. The CBT model states that thoughts influence an individual's emotions and body sensations, which, in turn, impact their actions. CBT proposes that emotions cannot be directly influenced but can be changed by identifying and modifying the thoughts that are the source of the emotion. When challenging emotions or mental health conditions are present, such as anxiety or depression, CBT assumes that distorted thoughts are causing those feelings. If a person can modify those distorted thoughts or cognitions into alternative thoughts, then the levels of anxiety or depression can be reduced. CBT aims to teach people that controlling their thoughts, feelings, and behaviors is possible. CBT helps to challenge and overcome automatic beliefs and use practical strategies to change or modify behavior (2,12,17-22,44).

The objective of this review was to evaluate the effectiveness of cognitive-behavioral therapy (CBT) in the management of depression and/or anxiety in women with breast cancer. Eleven clinical trials were identified and conducted across four continents: Asia, Europe, South America, and North America. These trials mostly developed CBT-based interventions using a wide range of techniques such as behavioral activation (BA), psychoeducation, the ABC-DE technique, thought-stopping, cognitive restructuring, problem-solving methods, breathing, and imagination training. Techniques also included guided self-recordings, systematic desensitization, autogenic, muscular and progressive relaxation, and diaphragmatic breathing (2,12,17-22,44).

Behavioral Activation (BA) is one of the key CBT techniques used. It involves helping patients engage in activities that are aligned with their values and interests, aiming to increase positive reinforcement from the environment and reduce negative behaviors that contribute to depression

and anxiety. Of the CBT techniques used, BA shows statistically significant differences in the reduction of depressive and anxiety symptoms, with post-intervention clinical symptomatology in women with breast cancer decreasing significantly and reporting a large effect size (2,12).

For researchers (2,12,17-22,44), there is a preference for the use of CBT by psychologists and health professionals for the management of depression and anxiety in women with breast cancer, particularly with the use of BA. This therapy is preferred in Iran, Japan, Mexico, Puerto Rico, France, and Spain. It is noteworthy that, due to the need to strengthen social support networks in women with cancer, group therapy has proven to be very effective in reinforcing their emotional resilience regarding the disease and its treatment.

CBT is more effective for managing anxiety and depression in women with breast cancer than other types of therapies, such as those focused on Transpersonal Psychology, where no significant changes in mood, specifically depression, were evident (40).

Psychoeducation, as a process within the framework of CBT, allows women with breast cancer to understand the disease, promotes adherence to cancer treatment, reduces anxiety associated with the disease and side effects of treatment such as hair loss, feelings of weakness, drowsiness, dizziness, nausea, vomiting, and feelings of depression and despondency, while stimulating self-care and helping to improve mental health (6-10,13,14).

Limitations

Bearing in mind that the systematic review was aimed at comparing the effectiveness of Cognitive Behavioural Therapy in women with breast cancer presenting depression and/or anxiety with other types of psychological and pharmacological therapies, no clinical trials of pharmacological treatments were found in the sample under study, which leaves room to explore different therapeutic possibilities beyond pharmacological treatment, oriented towards an interdisciplinary approach.

CONCLUSIONS

Psychological interventions based on the CBT model decrease levels of depression and anxiety in women with breast cancer regardless of the technique, demonstrating a large effect size compared to transpersonal therapies. The reduced effectiveness of transpersonal therapies may be attributed to their focus on spiritual and existential aspects, which, while valuable, might not address the cognitive and behavioral patterns directly associated with depression and anxiety as effectively as CBT does. In various therapies, group work is prioritized due to the importance of social support networks for the patient and family.

Clinical trials should continue to be developed to evaluate the effectiveness of the psychological therapies used, and this type of study should be encouraged at the pharmacological level, as there is little evidence of the efficacy of drug treatment used for the management of depression and anxiety in breast cancer patients.

Authors' contribution

LC-T and VB conceptualized the review, created objectives, and set inclusion criteria. MJN-D, MAL-C, LST, and LB conducted the database searches and all assessments according to the inclusion criteria. VB undertook the risk of bias assessment with MJN-D and LC-T, with ÁB-N writing the initial draft. LST and LB supervised the study and contributed to the analysis. VB and MAL-C contributed to the review and editing. LCT contributed to data analysis and interpretation. AB-N y JAN-V translated the manuscript. All authors participated in the interpretation of the data, critically reviewed the manuscript, and approved the final version for publication.

Acknowledgments

Acknowledgment to the Department of Social Sciences of the Universidad de la Costa and the Centre for Research in Life Sciences of the Universidad Simón Bolívar.

REFERENCES

1. Organización Panamericana de la Salud, OPS. Cáncer de mama: Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>.
2. Becerra-Gálvez AL, Reynoso-Erazo L, Lugo-González IV. Terapia de activación conductual breve para la depresión en mujeres con cáncer de mama: casos clínicos. *Psicooncología*. 2020;17(2):387-400.
3. Beresnevaitė M, Benetis R, Taylor G, Rašinskienė S, Stankus A, Kinduris S. Impact of a cognitive behavioral intervention of health-related quality of life and general heart rate variability in patients following cardiac surgery: An effectiveness study. *Psychosomatics*. 2016;57(6):605-615.
4. Hammer A, Rositch A, Kahlert J, Gravitt P, Blaakaer J, Sogaard M. Global epidemiology of hysterectomy: Possible impact of gynecological cancer rates. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):23-29.
5. Jarmoszewicz K, Nowicka-Sauer K, Zemła A, Beta S. Factors associated with high preoperative anxiety: results from cluster analysis. *World J Surgery*. 2020;44(7):2162-2169.
6. Ornelas-Mejorada RE, Tufiño-Tufiño MA, Sánchez-Sosa, JJ. Ansiedad y depresión en mujeres con cáncer de mama en radioterapia: Prevalencia y factores asociados. *Acta Investig Psicol*. 2011;1(3):401-414.
7. Pousa-Rodríguez V, et al. Depresión y cáncer: una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;19(3):166-172.
8. Bernal-Contreras MB, Becerra-Gálvez AL, Lugo-González IV, Ixtla-Pérez MB. Intervención cognitivo-conductuale informativa para reducir ansiedad ante la histerectomía en mujeres mexicanas: un estudio comparativo. *Psicol Salud*. 2022;32(2):1405-1109.
9. Erdoğan E, Demir S, Belkis B, Çalışkan C, Gülsüm N. Effect of psychological care given to the women who underwent hysterectomy before and after the surgery on depressive symptoms, anxiety, and the body image levels. *J Obst Gynaecol*. 2019;40(7):981-987.
10. Cázares de LF, Vinaccia S, Quiceno J, Montoya B. Preparación psicológica para la intervención quirúrgica: Revisión Sistemática de la Literatura. *Psychologia*. 2016;10(2):73-85.
11. Cerezo MV, Ortiz-Tallo M, Cardenal V. Expresión de emociones y bienestar en un grupo de mujeres con cáncer de mama: Una intervención psicológica (Emotional expression and personal well-being in a group of women with breast cancer: A psychological intervention). *Rev Latinoam Psicol*. 2009;41(1):131-140.
12. Morales-Cruz J, Bernal G, Amaral-Figueroa M. Impacto y viabilidad de una intervención con activación conductual mediante actividad física para sobrevivientes de cáncer de mama. *Rev Puertorriqueña Psicol*. 2017;28(1):116-132.
13. Yaman Y, Gok H, Sevcan O. Discharge education interventions to reduce anxiety and depression in cardiac surgery patients: a randomized controlled study. *J Perianesth Nurs*. 2019;35(2):1-8.
14. Wongkietkachorn A, Wongkietkachorn N, Rhunsiri P. Preoperative needs-based education to reduce anxiety, increase satisfaction, and decrease time spent in day surgery: a randomized controlled trial. *World Journal of Surgery*. 2018;42(3):666-674.
15. Ramdhan R, Loukas M, Tubbs S. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat*. 2017;30:946-952.
16. Cipolletta S, Simonato C, Faccio E. La eficacia de los grupos de apoyo psicoeducativo para mujeres con cáncer de mama y sus cuidadores: un estudio de métodos mixtos. *Frente. Psicólogo*. 2019;10:288.
17. Park S, Sato Y, Takita Y, Tamura N, Ninomiya A, Kosugi T, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Psychological Distress, Fear of Cancer Recurrence, Fatigue, Spiritual Well-Being, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer-A Randomized Controlled Trial. *J Pain Sympt Manag*. 2020;60(2):381-389.
18. Ramírez-Orozco M, Rojas-Russell M, Landa-Ramírez E. Efecto de una intervención cognitivo conductual breve sobre el afrontamiento y las sintomatologías ansiosas y depresivas de pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía. *Rev Latinoam Med Conduct*. 2016;7(1):1-8.
19. Corona R, Erazo L, Bravo-González MC, Hernández-Rubio Á. Intervención cognitivo conductual para reducción de ansiedad prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama. *Rev Latinoam Med Conduct*. 2020;10(1):42-51.
20. Rodríguez E, Font A. Effectiveness of group therapy in breast cancer: The evolution of emotions maladaptive. *Psicooncología*. 2013;10:275-287.
21. Dolbeault S, Cayrou S, Bredart A, Viala AL, Desclaux B, Saltel P, et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: Results of a randomized French study. *Psycho-Oncology: J Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2009;18(6):647-656.
22. Mohabbat-Bahar S, Maleki-Rizi F, Akbari ME, Moradi-Joo M. Effectiveness of group training based on acceptance and commitment therapy on anxiety and depression of women with breast cancer. *Iranian J Cancer Prevention*. 2015;8(2):71-76.

23. Cameron L, Booth R, Schlatter M, Ziginas D, Harman J. Changes in emotion regulation and psychological adjustment following use of a group psychosocial support program for women recently diagnosed with breast cancer. *Psychooncology*. 2007;16:171-180.
24. Montazeri A, Jarvandi S, Haghghat S, Vahdani M, Sajadian A, Ebrahimi M, et al. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after participation in a cancer support group. *Patient Educ Couns*. 2001;45:195-198.
25. Mahendran R, Lim HA, Tan JY, Ng HY, Chua J, Lim SE, et al. Evaluation of a brief pilot psychoeducational support group intervention for family caregivers of cancer patients: A quasi-experimental mixed-methods study. *Health Qual. Life Outcomes*. 2017;15:17.
26. Guo Z, Tang HY, Li H, Tan SK, Feng KH, Huang YC, et al. The benefits of psychosocial interventions for cancer patients undergoing radiotherapy. *Health Qual. Life Outcomes*. 2013;11:121.
27. Schou-Bredal I, Kåresen R, Smeby NA, Espe R, Sørensen EM, Amundsen M, et al. Effects of a psychoeducational versus a support group intervention in patients with early-stage breast cancer: Results of a randomized controlled trial. *Cancer Nurs*. 2014;37:198-207.
28. Hutchison SD, Steginga SK, Dunn J. The tiered model of psychosocial intervention in cancer: a community-based approach. *Psychooncology*. 2006;15:541-546.
29. Sautier L, Mehnert A, Höcker A, Schilling G. Participation in patient support groups among cancer survivors: do psychosocial and medical factors have an impact? *Eur J Cancer Care*. 2014;23:140-148.
30. Holland JC, Breitbart WS, Loscalzo MJ, Jacobsen PB, McCorkle R, Butow PN. *Psychooncology*. New York, NY: Oxford University Press; 2015.
31. Capozzo MA, Martinis E, Pellis G, Giraldi T. An early structured psychoeducational intervention in patients with breast cancer: results from a feasibility study. *Cancer Nurs*. 2010;33:228-234.
32. Grande G, Arnott J, Brundle C, Pilling M. Predicting cancer patients' participation in support groups: A longitudinal study. *Patient Educ Couns*. 2014;96:229-236.
33. Golant M, Altman T, Martin C. Managing cancer side effects to improve quality of life: A cancer psychoeducation program. *Cancer Nurs*. 2003;26:37-44.
34. Helgeson VS, Lepore SJ, Eton DT. Moderators of the benefits of psychoeducational interventions for men with prostate cancer. *Health Psychol*. 2006;25:348-354.
35. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD007064.
36. Semple C, Parahoo K, Norman A, McCaughan E, Humphris G, Mils M. Psychosocial interventions for patients with head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD009441.
37. Matsuda A, Yamaoka K, Tango T, Matsuda T, Nishimoto H. Effectiveness of psychoeducational support on quality of life in early-stage breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Qual Life Res*. 2014;23:21-30.
38. Manne S, Babb J, Pinover W, Horwitz E, Ebbert J. Psychoeducational group intervention for wives of men with prostate cancer. *Psychooncology*. 2004;13:37-46.
39. Leow M, Chan S, Chan M. A pilot randomized, controlled trial of the effectiveness of a psychoeducational intervention on family caregivers of patients with advanced cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2015;2:63-72.
40. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(10):1040-1051.
41. Schou Bredal I, Kåresen R, Smeby NA, Espe R, Sørensen EM, Amundsen M, et al. Effects of a psychoeducational versus a support group intervention in patients with early-stage breast cancer: Results of a randomized controlled trial. *Cancer Nursing*. 2014;37(3):198-207.
42. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*. 2015;4(1):148-160.
43. Kim YH, Kim HJ, Do-Ahn S, Seo YJ, Kim SH. Effects of meditation on anxiety, depression, fatigue, and quality of life of women undergoing radiation therapy for breast cancer. *Complementary Therapies in Medicine*. 2013;21(4):379-387.
44. González-García AL, González-Hurtado A, Estrada-Aranda B. Eficacia de la terapia cognitivo conductual en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2015;12(1):129-140.

Escorpionismo severo: riesgo pediátrico en Venezuela. Reporte de un caso

Severe scorpionism: Pediatric risk in Venezuela. Case report

Vittoria Fernanda Fuentes Fiore^{1a}, Daniela Alejandra Medina Ozal^{2b}, Nicola Emanuel Cibella Cova^{3b}, Marcela Genoveva Arismendi Riobueno^{4b}, Tatiana Drummond Suinaga^{5c}

RESUMEN

*El escorpionismo es un cuadro que se presenta posterior a la picadura e inoculación del veneno de diferentes especies de escorpiones, generando manifestaciones clínicas y paraclínicas. En el mundo se reportan anualmente más de 1 200 000 accidentes por escorpionismo con más de 3 250 muertes, representando el 0,27 % de mortalidad. En Venezuela, por contacto accidental con animales venenosos, el 10,4 % son escorpiones. **Caso Clínico:** Se trata de escolar masculino de 6 años de edad, quien posterior a accidente escorpiónico en dorso del hallux derecho, fue llevado a la emergencia del Hospital Universitario de Caracas, donde fue evaluado y, en vista de alteraciones clínicas y paraclínicas, se clasificó como accidente escorpiónico severo, administrándose 5 ampollas de antivenina escorpiónica. Ante mejoría clínica y paraclínica el paciente egresa 26 horas*

*después. El suero antiescorpiónico en Venezuela está constituido por globulinas purificadas de origen equino, es específico para el tratamiento de los emponzoñamientos ocasionados por escorpiones del género *Tityus discrepans*.*

Palabras clave: Picadura de escorpión, envenenamiento por escorpión, toxinas de escorpión, Venezuela, pediatría.

SUMMARY

*Scorpionism is an acute condition caused by bite and inoculation of the venom of different species of scorpion venom, producing clinical and paraclinical manifestations. Worldwide, more than 1 200 000 scorpionic accidents are reported annually, 3 250 of which are fatalities, accounting for a mortality rate of 0.27 %, since it can lead to multiple organ failure. In Venezuela, 10.4 % of injuries from venomous animals are caused by scorpions. **Case report:** herein, we report a case of a six-year-old male who, after being stung by a scorpion on his right hallux, his mother brought to the ER of the Hospital Universitario de Caracas, where he was examined and due to the clinical and paraclinical alterations found, it was classified as a severe scorpion accident. Hence, five vials of scorpion antivenin*

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.22>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6500-3329>¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2741-0030>²

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0608-719X>³

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2061-5331>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-4738>⁵

^aEstudiante de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
E-mail: vittoria3f.vfff61@gmail.com/Tel: 0412-6291366.

^bEstudiante de Medicina, Escuela de Medicina Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

^cMédico Pediatra Infectólogo, Adjunto Departamento de Pediatría Médica Infecciosa, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela.

Recibido: 10 de junio 2024

Aceptado: 17 junio 2024

were administered. Given clinical and paraclinical improvement, the outcome was to discharge him 26 hours later. The antiscorpion serum in Venezuela is made up of purified globulins of equine origin, it is specific for treating poisoning caused by scorpions of the genus *Tityus discrepans*.

Keywords: *Scorpion sting, scorpion poisoning, scorpion toxins, Venezuela, Pediatrics.*

INTRODUCCIÓN

El escorpionismo, causado por la picadura e inoculación del veneno de diferentes especies de escorpiones, tiene una incidencia mundial de aproximadamente 1 200 000 casos anuales (1). En el área metropolitana de Caracas, Venezuela, las especies *Tityus discrepans* y *T. isebelceíllee* son de importancia médica, siendo *Tityus discrepans* responsable del 95 % de los casos graves (2). Puede manifestarse con síntomas colinérgicos y adrenérgicos, en pacientes graves produce cambios en el electrocardiograma, insuficiencia cardíaca y shock.

En efecto, el veneno de los escorpiones del género *Tityus*, el único de importancia médica en el país, se caracteriza por poseer una gran actividad neurotóxica y por desencadenar dos tipos de reacciones, una local mediada por la liberación de serotonina, la cual se manifiesta clínicamente por dolor local, eritema y habones; al igual que una reacción de tipo sistémico, caracterizada por alteraciones en tres diferentes niveles como el sistema nervioso vegetativo (simpático-parasimpático); acción directa sobre células excitables (músculo liso y estriado) y acción sobre la bomba sodio-potasio, impidiendo la repolarización; y sobre el sistema hematológico, con desfibrinación, aumento del factor X e interferencia con la acción de la trombina. Entre las sistémicas esta, el aumento de la presión arterial que se observa en la mayoría de los afectados está relacionado con un incremento en la liberación de las catecolaminas por el sistema nervioso simpático, glándulas suprarrenales y los terminales nerviosos postganglionares. Igualmente, se ha reportado un síndrome similar al shock con hipotensión, que es comúnmente reconocido en los afectados por el emponzoñamiento escorpiónico severo, esto posiblemente debido a un efecto colinérgico

inhibitorio del veneno, a un síndrome de depresión de catecolaminas o “Shock adrenalínico” y a un efecto vasodilatador exagerado de los receptores beta 2 de los vasos sanguíneos periféricos por las catecolaminas circulantes (3).

El escorpionismo constituye una emergencia pediátrica en al menos cinco áreas de la franja norte de Venezuela (2,4). El tratamiento más comúnmente utilizado es el antiveneno específico, el cual ha demostrado reducir la mortalidad cuando se administra de manera oportuna y adecuada. En Venezuela, el Suero Antiescorpiónico (SAE) es elaborado por la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, y está constituido por globulinas purificadas de origen equino, es específico para el tratamiento de los emponzoñamientos ocasionados por escorpiones del género *Tityus* grupo *discrepans*, viene en frascos ampollas de 5 mililitros, con capacidad para neutralizar 1 miligramo del veneno (5,6). El uso del SAE está relacionado con la clasificación clínica del caso, es decir si el emponzoñamiento es asintomático, leve, moderado o grave, por lo que un diagnóstico incorrecto puede llevar a un manejo inapropiado y complicaciones adicionales (7). En el presente trabajo se presenta un caso clínico por escorpionismo pediátrico ocurrido en el Estado Miranda, Venezuela. Igualmente se proporcionan herramientas para un diagnóstico temprano y un tratamiento efectivo.

Caso

Escolar de 6 años de edad, masculino, procedente de la Carretera Los Guayabitos, sector El Progreso, Baruta; cuya madre refiere inicio de enfermedad actual el día 27 de junio 2023 (3 horas antes de su ingreso), quien posterior a la picadura de escorpión en el dorso del hallux derecho, presentó aumento de volumen y eritema en la zona de impronta, concomitante dos episodios eméticos de contenido alimentario. La madre acudió a la emergencia del Hospital Universitario de Caracas (HUC) con el ejemplar de escorpión identificándose como *Tityus discrepans*, motivo por el cual se evalúa al paciente y se decide su ingreso.

Examen físico: temperatura 37,3°C, SaO₂: 98 % a/a, frecuencia respiratoria (27 rpm),

frecuencia cardíaca 107 lpm, presión arterial 89/60 mmHg. Dolor abdominal a la palpación. Los resultados de laboratorio realizados a las 11 am del mismo día mostraron: leucocitos en (18380 mm³), plaquetas (559 000 U/L), neutrófilos (79,4 %), amilasa (1 498 U/L), sodio (150 mEq/L), creatina cinasa (CK) 117 U/L, glicemia (230 mg/dL), tiempo de protrombina (PT) en (13,30 seg), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 25,6 seg). En el electrocardiograma se observó melladuras en DIII. Se le realizó ultrasonido abdominal el cual no tuvo alteraciones.

Debido a los antecedentes epidemiológicos, las alteraciones clínicas y paraclínicas y captura del ejemplar de escorpión, se clasificó como un accidente escorpiónico severo.

Se indicó dieta absoluta y administración de 2 ampollas de antivenina escorpiónica diluídas en 40 mL de solución salina, para ser administrada en una hora; ondansetrón 2,52 mg vía endovenosa por episodios eméticos; control de signos vitales; control de líquidos y control de amilasa cada 6 horas. Luego de 3 horas se le administraron 2 ampollas más de antivenina y 7 horas después de su primer control de amilasa, se le hace un segundo estudio y se reporta un PT: (13,30 seg), TPT: (25,6 seg) y una amilasa en (1 619 U/L), por lo que se decide administrar una quinta ampolla de antivenina. Cuatro horas después de haberse administrado la última ampolla, se reportó descenso de amilasa a 852 U/L. 24 horas después de su ingreso, la amilasa descendió a 394 U/L y se realizó un segundo electrocardiograma sin alteraciones.

Se continua con dieta completa acorde a edad, omeprazol 17 mg vía intravenosa orden día, acetaminofén 7 mL en caso de fiebre, ondansetrón 2,52 mg vía endovenosa en caso de émesis y alta médica a las 26 horas posteriores a su ingreso.

DISCUSIÓN

Los escorpiones producen un veneno cuya composición química, mecanismo de acción y consecuencias clínicas varían de acuerdo con la especie. En el caso que nos ocupa se presentan varios factores de riesgo. En primer lugar, la residencia del paciente (Municipio Baruta, Estado Miranda), zona con relieve de tipo montañoso,

vegetación de bosque húmedo, clima tropical, formando parte del área de endemicidad de escorpiones del género *Tityus* (8). El grupo etario del paciente está asociado a un curso más tórpido de la enfermedad debido al menor peso corporal en comparación a un adulto, causando una evolución más rápida y mayor riesgo de severidad (9). Además, el sexo masculino es el más afectado en los casos moderados a severos (8). También, el carácter intradomiciliario del accidente dificulta la prevención de la picadura, debido a que la mayoría ocurren mientras la víctima realiza actividades cotidianas (11), en este caso, ocurrió cuando el paciente estaba calzándose. El último factor de riesgo es el mes en el que ocurrió el accidente (junio), la mayor incidencia de escorpionismo ocurre durante los meses de mayo, junio y julio (8,10).

En cuanto a signos y síntomas locales se describe dolor, hiperemia, parestesias, inflamación o prurito en el sitio de inoculación (9). El paciente presentó aumento de volumen y eritema. Entre los signos y síntomas sistémicos descritos, los más comunes son: extremidades frías, sudoración profusa (9), taquipnea, dolor abdominal (10), sialorrea, miosis y vómitos (8). El paciente presentó dolor abdominal, náuseas, vómitos y taquipnea. Por ello, según la Clasificación de Severidad Clínica de Abroug, califica como escorpionismo clase II, de buen pronóstico (11). Esto porque el paciente fue llevado a la emergencia dentro de las primeras 3 horas posteriores al accidente. Un mayor tiempo de espera antes de acudir a la emergencia está asociado con mayor severidad (8). Se encontraron discrepancias entre los criterios de clasificación de algunas literaturas y los tomados en cuenta en el HUC. Se clasificó como severo basándose en la clínica del paciente, por las alteraciones en el electrocardiograma, encontrándose un pequeño margen de bloqueo; además, ingresó con valores de amilasa en 1 498 U/L que aumentaron a 1 619 U/L, diagnosticándose pancreatitis aguda. Esta se explica por la contracción del esfínter de Oddi y por el aumento de las enzimas pancreáticas que lesionan al mismo, secundarias a la estimulación colinérgica (12). Además, se clasificó como severo, por la cantidad de antivenina administrada (5 ampollas), concordando con un estudio argentino (13), donde mencionan que para el escorpionismo grave se indican de 2-4 o de 5-10 ampollas. Además, por cada ampolla adicional,

aumenta un 81 % la posibilidad de clasificarlo como severo (14). En cuanto a los hallazgos de laboratorio, los resultados del paciente concuerdan con lo descrito por Gordillo y col. (15) en niños hospitalizados por escorpionismo en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina, donde se realizó el monitoreo de laboratorio completo de estudios hemocitológicos, glucemia, electrolitos y equilibrio ácido-base, encontrándose leucocitosis e hiperglucemia, una alta incidencia de hipopotasemia y acidosis metabólica. Igualmente se reporta incremento de los niveles de amilasa. En cuanto a las alteraciones en el electrocardiograma, González y col. (16) describen trastornos de la conducción intraventricular, bloqueo auriculoventricular y alteraciones en la repolarización, que pueden corresponderse con la melladura en DIII en el electrocardiograma del paciente.

El diagnóstico se hace con la determinación de la especie que fue posible debido a la recuperación del ejemplar. Por ello, y aunado a la clínica del paciente, no hubo diagnósticos diferenciales de importancia.

El tratamiento de elección consiste en la administración endovenosa de suero antiescorpiónico (SAE), en una cantidad que puede oscilar entre 5 a 15 mL para neutralizar de 1 a 3 miligramos del veneno, seguido de una evaluación continua de los signos vitales y del monitoreo electrocardiográfico. En el presente caso el tratamiento de elección fueron 5 ampollas de antivenina (suero antiescorpiónico, SAE), administradas dentro de las 18 horas posteriores al accidente. Según Omaña y col. (8), la muerte de un niño emponzoñado por *Tityus sp* sin atención médica adecuada puede ocurrir luego de 24 horas posteriores al accidente y mientras mayor sea el tiempo de espera para la administración del suero, menor efectividad tendrá. El suero antiescorpiónico fabricado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, se deriva principalmente del veneno de *Tityus discrepans*, su función es prevenir las complicaciones mortales del cuadro. Sin embargo, Bosnak y col. (9) creen pertinente reconsiderar el uso de la antivenina, especialmente en el norte de África, donde su efectividad es significativamente menor que en Sudamérica. El efecto neutralizante del suero

antiescorpiónico en países sudamericanos es de 1:30 (1 mL neutraliza 30 DL 50), mientras que las antiveninas norafricanas solo neutralizan 10 DL 50 por cada mL administrado. Abroug y col. (17) no evidenciaron ningún beneficio en la administración rutinaria de antivenina. Es por lo que, en estos países se ha extendido el uso del prazosín, asociado a mejor pronóstico. Esto se debe a que el emponzoñamiento por veneno de escorpión genera una tormenta autonómica por descarga simpática que es generada por la liberación masiva de neurotransmisores, entre ellos catecolaminas, que generan el compromiso cardiopulmonar. Otras manifestaciones adicionales son la hipertensión hasta en el 77 % de los casos con envenenamiento escorpiónico, así como temblor, hiperglicemia, leucocitosis, hipertermia o hipotermia los cuales obedecen a que las catecolaminas liberadas actúan sobre los diversos receptores adrenérgicos. Es por ello por lo que se ha empleado en el envenenamiento por escorpiones el prazosín, un antagonista de los receptores alfa-1 adrenérgico, que es capaz de antagonizar los efectos de las catecolaminas liberadas en forma masiva impidiendo su efecto. Por ello, en las manifestaciones cardiovasculares del escorpionismo severo, el prazosín ha mostrado ser más efectivo y ha reemplazado a la antivenina en centros de salud en el norte de África. Y ha sido ampliamente usado en zonas endémicas de la India, Turquía y Arabia Saudita para disminuir el tiempo de recuperación, los efectos cardiopulmonares, hemodinámicos, metabólicos y adicionalmente la mortalidad por envenenamiento escorpiónico (18).

CONCLUSIONES

El escorpionismo es un desafío de salud pública en Venezuela y en todo el mundo, sin embargo, es difícil encontrar información porque los estudios publicados son escasos. Se requieren medidas preventivas y educativas para reducir la incidencia de picaduras de escorpión y mejorar el manejo clínico de los casos. La investigación adicional sobre la eficacia del antiveneno en diferentes contextos geográficos es fundamental para optimizar las estrategias de tratamiento y mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados.

REFERENCIAS

1. Vega DF, Bermúdez JF, Buitrago-Toro K, Jiménez-Salazar S, Zamora-Suárez A. Aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos del accidente escorpiónico en el Hospital Universitario de Neiva, Colombia. *Iatreia*. 2021;34(4):295-306.
2. SOS-Telemedicina, Escorpionismo, Aspectos Generales. Caracas. 2004. Disponible en: https://sosteledicinia.ucv.ve/escorpio/escorpio.php?module=aspectos_des&id=1
3. SOS-Telemedicina, Escorpionismo, Manejo Médico. Caracas. 2004. Disponible en: https://sosteledicinia.ucv.ve/escorpio/escorpio.php?module=aspectos_des&id=1
4. Cazorla D, De Sousa L, Morales Moreno P. Accidente causado por *Tityus falconensis* González-Sponga, 1974 (*Scorpiones, Buthidae*) en La Peña, Sierra de San Luis, Estado Falcón, Venezuela. *Acta Toxicol Argent*. 2020;28(1):13-18.
5. Calzadilla Vegas NL, Aranguren A. Evaluación de la diversidad antigénica de venenos de escorpiones de importancia médica en Venezuela empleando técnicas inmunohistoquímicas. Escuela de Bioanálisis, Universidad Central de Venezuela 2014. [Trabajo de suficiencia profesional, Universidad Central de Venezuela]. Disponible en: https://renati.sunedu.gob.pe/bitstream/sunedu/961760/1/Calzadilla_Vegas_NL.pdf
6. Borges A, De Sousa L. Escorpionismo en Venezuela: Una aproximación molecular, inmunológica y epidemiológica para su estudio. *Rev Facul Farm*. 2011;69(1-2):15-27.
7. Cáceres E, Medina M, Olmedo C, Rojas V, Melo A, Borges A. La importancia médica del escorpionismo en Paraguay: revisión de la falla multisistémica asociada al envenenamiento y contribución a su diagnóstico diferencial. *Rev Soc Cient Parag*. 2022;27(2):122-152.
8. Omaña de Omaña B, Sevcik C. Reseña Terapéutica del Tratamiento del Emponzoñamiento por escorpiones del Género *Tityus* en Venezuela. 2004. SOS Telemedicina. Disponible en: https://sosteledicinia.ucv.ve/escorpio/escorpio.php?module=articulo_des&id=2
9. Bosnak M, Levent Yilmaz H, Ece A, Yildizdas D, Yolbas I, Kocamaz H, et al. Severe scorpion envenomation in children: Management in Pediatric Intensive Care Unit. *Hum Experim Toxicol*. 2009;28(11) 721-772.
10. Sinaí Fragoza G. Características epidemiológicas del escorpionismo en el estado Miranda. Hospital Victorino Santaella Ruiz. 2005-2008. *Arch Ven Farmacol Ter*. 2012;31(3):44-50.
11. Mohamad IL, Elsayh KI, Mohammad HA, Saad K, Zahran AM, Abdallah AM, et al. Clinical characteristics and outcome of children stung by scorpion. *Eur J Pediatr*. 2014;173:815-818.
12. Álvarez PA, Dobles-Ramírez CT. Pancreatitis aguda: fisiopatología y manejo inicial. *Acta Méd Costarric*. 2019;61(1):13-21.
13. Álvarez P, Palladino C. Envenenamiento por escorpión en la Argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2):161-167.
14. Reyes-Vega DF, Bermúdez JF, Buitrago-Toro K, Jiménez-Salazar S, Zamora-Suárez A. Aspectos epidemiológicos, clínicos y paraclínicos del accidente escorpiónico en el Hospital Universitario de Neiva, Colombia. *Iatreia*. 2021;34(4):295-306.
15. Gordillo ME. Escorpionismo en Pediatría. *Arch Argent Pedtr*. 2000;98(5):296-303.
16. González Romero S, González Hermosillo JA, González RA, Flores ME, Mijangos Vargas G. Alteraciones electrocardiográficas en sujetos picados por alacrán. *Arch Inst Cardiol Méx*. 1991;61(1):15-20.
17. Abroug F, ElAtrous S, Nouira S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: A randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354(9182):906-909.
18. Argote Araméndiz KA, Patiño Mesa DA, Chica Londoño VC. Picadura por escorpiones. Estado del arte. *Perspectiva en Urgencias*. 2015;1(4):198-208.

El Cólera azota a Carabobo en el siglo XIX

Cholera strikes Carabobo in the 19th century

Carlos Guillermo Román Cruz Hernández

RESUMEN

En la historia de la medicina, el “Cólera” es una de las enfermedades más emblemáticas del siglo XIX, ya que la misma ocasionó cientos de miles de muertes en todo el mundo, gracias a las seis pandemias que ocurrieron en dicha centuria. Por ello es importante conocer lo que sucedió en Venezuela y más específicamente en la Provincia de Carabobo, para analizar si lo que se implementó por parte de las autoridades civiles y sanitarias estuvo acorde con los preceptos mundiales que se estaban aplicando para curar a la población.

Palabras clave: *Historia de la medicina, cólera, Siglo XIX, pandemia, Venezuela, Provincia de Carabobo.*

SUMMARY

In the history of medicine, “Cholera” is one of the most emblematic diseases of the 19th century since it caused hundreds of thousands of deaths around the world, thanks to the six pandemics that occurred in that century. For this reason, it is important to know what happened in Venezuela and, more specifically, in the Province of Carabobo to analyze whether what was implemented by the civil and health authorities was by the global precepts that were being applied to cure the population.

Keywords: *History of medicine, Cholera, 19th century, pandemic, Venezuela, Province of Carabobo.*

INTRODUCCIÓN

El “Cólera” es una enfermedad infecciosa de origen bacteriano que ataca las vías digestivas produciendo diarrea aguda, vómitos y deshidratación grave; cuya sintomatología aparece muy rápido debido a su corto período de incubación que va de 24 a 72 horas y que durante el siglo XIX ocasionó muchas muertes en el mundo. Durante esa centuria, algunas de las descripciones de la enfermedad señalaban en su sintomatología que el paciente presentaba el llamado “*frío glacial*” en el rostro y extremidades, manchas azules en el cuerpo, disminución de la elasticidad de la piel, vómitos y diarrea (1). Y en otras reseñas hablaban de colapso, frialdad

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.23>

ORCID: 0009-0005-9953-1796

Médico especialista en Salud Ocupacional. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de la Historia. Miembro Correspondiente de la Academia Venezolana de la Lengua. Individuo de Número de la Academia de Historia del Edo. Carabobo.

E-mail: galeno1999@yahoo.com

Recibido: 8 de julio 2024

Aceptado: 18 de julio 2024

mortal, piel pegajosa, irritabilidad del estómago y evacuaciones potentes con característica de fluido “*opaco seroso*”, aspecto cadavérico, hundimiento de los ojos e imposibilidad para sostenerse por sus propios pies (2).

La bacteria fue descubierta en el año de 1854 por el italiano Filippo Pacini quien se refiere a ella como que tiene forma de “coma” y le llamó “*Vibrio Cholerae*”. En Londres, el Dr. John Snow realizó un estudio epidemiológico donde determinó que el agente causal del Cólera se encontraba en el agua contaminada. Y en el caso de la capital británica, la misma se detectó en un pozo de la ciudad conocido como el “*Pozo de Broad Street*” por lo que se le llamó la “*Epidemia de Broad Street*” la cual en sólo diez días se llevó la vida de 500 personas (3).

Con respecto al origen del Cólera; hay historiadores que hablan de que esta se remonta a la época de Galeno e Hipócrates, quienes hicieron descripciones del llamado “*Morbo*” y también se dice que el conocimiento de esta enfermedad fue reseñado en la edad media y el renacimiento. En el siglo XVI, el médico portugués García de Horta dio a conocer una enfermedad a la que le llamó “*Mordechim*” o “*Mordexim*”, cuya descripción es la misma que el Cólera en la India y también hay que expresar que en el siglo XVIII, dentro de la India, ocurrieron epidemias en los años de 1781, 1783 y 1791 (4).

El siglo XIX se caracterizó por ser el período donde el Cólera se diseminó en todo el mundo y fue en el año 1817, cuando se desarrolla la primera pandemia la cual se extiende hasta Turquía y los países árabes; la segunda sucede entre 1826 y 1851 afectando a Europa (incluyendo a Inglaterra), Asia, y África. En América llega a México, Guatemala, Nicaragua, Panamá y en el Caribe aparece en Cuba y Jamaica; la tercera acontece entre 1852 y 1859 en Europa, Asia y África. En América llega a Estados Unidos, Canadá, Costa Rica, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Guatemala, Venezuela, Guayana, Brasil y Uruguay y en el Caribe a Guadalupe, República Dominicana, Cuba y Santo Tomás.

La cuarta pandemia se presenta entre 1863 y 1879 atacando a China, Japón y Europa. En América a Belice, Honduras, Brasil, Paraguay, Uruguay, Argentina, Chile, Bolivia y Perú. En el Caribe a Guadalupe, República Dominicana,

Cuba y Santo Tomás. La quinta pandemia se desarrolla entre 1881 y 1896 afectando en Europa solamente a Francia, Italia y España. En América a Estados Unidos, Argentina, Brasil, Chile y Uruguay; y en Asia y África. La sexta se inicia en el año 1899 en la India y se extendió a Europa, África y la llamada Asia Menor (5).

El Cólera en Venezuela

El historiador Francisco González Guinán en su libro “*Historia Contemporánea de Venezuela*” habla de que esta enfermedad entró a Venezuela por el Puerto de Barrancas (Guayana) por un buque que atracó allí procedente de Trinidad en el que venían 15 personas enfermas. Y de allí se propagó por Güiría, Margarita, Cumaná, Barlovento, Higuerote, Caripe y Río Chico (6). En un trabajo sobre el Cólera en Venezuela del historiador y profesor de la Universidad Central de Venezuela, Germán Yépez Colmenares, describe que esta enfermedad entró a Venezuela el 09 de septiembre de 1854 a través del barco “*Integridad*”, el cual procedía de la isla de Trinidad y que llegó al Puerto de Barranco por el río Orinoco trayendo consigo varios enfermos de Cólera y 3 muertos. De allí la enfermedad se propagó a Güiría, Margarita, Carupano, Río Caribe, Barcelona, Cumaná y más tarde Higuerote, la Guaira y Caracas. En dicho artículo se indica que entre el 12 de septiembre de 1855 y el 23 de noviembre de 1855, las cifras de muertos para las ciudades de La Victoria, Turmero, Maracay, Cura y San Esteban ascendió a 4030. Para Caracas, la Guaira y Maiquetía entre agosto de 1855 y enero de 1856 los muertos se cuentan en 1725. Para Barquisimeto entre el 3 de noviembre de 1855 y el 23 de agosto de 1856 se reportan 807 muertos (7).

De acuerdo al informe del Secretario de Interior y Justicia de Venezuela en 1856, las muertes por Cólera entre el 5 de agosto de 1855 y el 20 de enero de 1856 en Caracas, La Guaira y Maiquetía fueron de 1164 en Caracas, 335 en La Guaira y 225 en Maiquetía. Lo que hace un Total de 1725 fallecidos (8).

Para esa fecha tanto las autoridades académicas y oficiales ya habían emprendido acciones de carácter preventivo con el objetivo de disminuir el impacto de la enfermedad en la población.

Por ello, la Universidad Central de Venezuela, el día 11 de febrero de 1854 publica un folleto titulado “*Cólera Morbus*” destinado a informar al público en general. El Ejecutivo Nacional tomó medidas administrativas para el combate de este, conformando las llamadas “*Juntas Médicas*” las cuales a través de los “*Oficiales Médicos*” se dedicaron a la búsqueda y detección de las probables fuentes de contagio de la enfermedad.

Estos “*Oficiales Médicos*” tenían como funciones determinar el número de casos aparecidos, hacer cumplir las normas de higiene, impulsar la divulgación de las reglas de prevención, curación y aseo de las casas. Para el 5 de diciembre de 1854 dejaron aprobado el tratamiento para el Cólera el cual estaba conformado por los siguientes elementos: *Láudano; Tintura de Ruibarbo; Espíritu de Alcanfor Calamel; Opio e Ipecacuana; Agua caliente; Aplicación en el estómago y partes internas de los muslos, franelas impregnadas de trementina y jengibre machacado; Fricciones secas de Bayetas con un compuesto de canela, mostaza y alcanfor pulverizado; ó el uso de la receta del Dr. José María Vargas: Brandy, vinagre y mostaza (9).*

Es importante destacar que, así como hubo iniciativas institucionales, también se generaron otras de particulares, como es el caso del Dr. Gerónimo E. Blanco, quien había sido designado por el gobierno nacional para asistir medicamente a la parroquia “*Catedral*” en Caracas, y que en 1855, de su propio peculio, publicó un folleto dirigido al público en general donde ofrecía una explicación completa de la enfermedad y sus cuidados. Allí describe lo que él llama “*Preceptos Higiénicos*” cuyo objetivo es que las personas se informen para poder prevenir dicha enfermedad y que incluye nueve aspectos como lo son el Estado Moral; la Atmósfera; las Habitaciones; los Vestidos; los Alimentos; los Baños; Abusos en general y Contagio.

Cuando se leen estos preceptos, se encuentra con cosas muy particulares de la época como el que se refiere al estado moral donde el Dr. Blanco indica que el “*Estado moral*” implica “*Procurarse a todo trance la tranquilidad del espíritu, moderando hasta los ímpetus de una alegría excesiva; y respecto al temor que inspira la enfermedad que tratamos será útil que el miedo lejor de disminuir el peligro, lo aumenta.*”

Y en cuanto a lo referente al baño establece algo simpático que pone en evidencia las creencias de aquellos tiempos, así indica con relación al *Baño* que *Los baños deben ser puramente de aseo y antes de hora de almuerzo. Las fricciones secas, solas o después del baño son siempre útiles. La humedad de los pies, y todo lo que pueda causar resfriado, es conducente al desarrollo del Cólera.*

Hay un aspecto importante de este impreso donde el autor se refiere a la parte del “contagio” donde le informa a la gente que la enfermedad no se trasmite por contacto directo y prueba de ello es que ninguna de las personas que atendieron a unos enfermos que estaban en cuarentena dentro de un barco atracado en el puerto de La Guaira padecieron de esta infección (10). Sobre este fascículo, su parte inicial se encuentra profundamente inspirado en el trabajo que publicó del Dr. José María Vargas en el año 1832 titulado: *Instrucción popular acerca de la cólera morbo, o su mejor método de preservación: su descripción y el tratamiento que la experiencia ha probado ser más feliz* (11). Efectivamente, la maestría de José María Vargas en medicina y, en especial, su vocación humanitaria quedó consagrada en 1832 con sus recomendaciones para la prevención y profilaxis de la pandemia de cólera morbus asiática. El 8 de agosto de ese año con el nombre de *Instrucción popular acerca de la cólera morbo, o su mejor método de preservación: su descripción y el tratamiento que la experiencia ha probado ser más feliz*, Vargas dicta sus recomendaciones que conservan vigencia hoy en día ante otra pandemia mundial.

Con respecto a la parte del tratamiento médico sí se encontraron diferencias las cuales son evidentes ya que existe una brecha de 23 años entre ambos.

El famoso escritor venezolano Don Cecilio Acosta, en su libro *Frutos de la cooperación de todos al bien de todos*, se refiere al impreso del Dr. Blanco indicando como *Joven médico, rico en dotes de entendimiento como de Corazón. Esas dotes son suderecho, y es menester reconocérselo. Sabemos de origen legítimo, que el encargo de la Legación Francesa en Caracas mandó tres ejemplares de dicha producción al Ministerio de negocios Extranjeros de Francia, y que este funcionario contestó haberlos repartido en su despacho y a la Academia Imperial de Medicina. Estamos informados así mismo que alguna otra*

legación ha hecho cosa idéntica, y nos alegramos con un sentido nacional. La honra hecha a un compatriota es orgullo de la Patria (12).

El Cólera en la provincia de Carabobo

Carabobo para ese momento no tenía denominación de “Estado” sino de “Provincia” y como era de esperarse, esta entidad también resultó afectada por esta epidemia, pudiendo constatar que en la prensa extranjera se publicaron noticias de la presencia del Cólera en Carabobo, como es el caso del periódico colombiano “*El Catolicismo*”, el cual en su edición del 20 de noviembre de 1855 comenta que *Valencia ha sido invadida el 25 del corriente por la tarde. Pocos han sido los casos. Las autoridades están muy preparadas; y Tenemos noticia de Valencia, del 1 del corriente. En aquella ciudad habrían ocurrido muchos casos de Cólera. Algunos de estos se habían desgraciado, pero se referían a peones transeúntes procedentes de puntos infectados. En Los Guayos, pueblo inmediato a Valencia, murieron de Cólera 48 en los tres días 28,29 y 30* (13).

Para que se pueda establecer la situación de la provincia de Carabobo a la llegada del Cólera, se evaluará esta desde dos puntos de vista. El primero tiene que ver con la materia de legislación donde el gobernador de la Provincia y la Diputación viendo que la enfermedad venía avanzando progresivamente desde el oriente de Venezuela hacia el centro del país, deciden emitir una serie de resoluciones. En primer lugar, se emite una “Ordenanza” de fecha 12 de diciembre de 1854, en la que se establecen las pautas para la lucha en contra este mal. Esta ordenanza fue aprobada por la Diputación el 04 de noviembre de 1854 y refrendada por el gobernador de la provincia el día 12. En dicha ordenanza se indica que se conforma una junta integrada por los llamados Jefes Políticos y Jueces de Paz, quienes personalmente debían ejecutar revisiones de las casas de los vecinos a los fines de descartar que estos tuviesen reservorios de agua que estén en condiciones de insalubridad y que signifiquen un peligro para la población y además, informarles sobre las normativas de emergencia establecidas sobre esa materia en donde se advertía que el incumplimiento de la orden traía como consecuencia una amonestación

y que si ocurría una reincidencia la junta podía multarlo por un monto que oscilaba entre 20 y 25 pesos o tres días de cárcel.

La policía debía estar vigilante sobre la utilización de las aguas del río de la ciudad (Cabriales) ya que existía un reglamento para su uso y disfrute. Y además existían unas normas adicionales en la que se expresaba que para lavar las ropas de los pacientes coléricos se tenían que cumplir 3 pautas: 1. Lavar la ropa de los enfermos después del mediodía; 2. Usar lejía para lavar toda la ropa de los coléricos; y 3. Lavar la ropa de los enfermos lejos del sitio donde las personas recogen agua para la casa o que lavan sus ropas.

Suponemos y como dice la lógica, que tendría que ser en sitios que estén después de los señalados en el tercer punto. En dicha ordenanza también se incluyó que si la presencia de la enfermedad se complicaba y se generaba una propagación masiva de la misma, se colocarían depósitos de medicinas en la zonas afectadas y que se convocarían a los médicos y boticarios para que presentaran sus ofertas de suministros para surtir esos depósitos en “sobre cerrado” como se hace en las licitaciones y en caso de fallecimiento del enfermo, la ordenanza indicaba que deben ser enterrados en un plazo no mayor de 24 horas y si por alguna razón la familia del difunto no disponía de los recursos económicos para el entierro, la policía procedería administrativamente para darle “cristiana sepultura”.

Con respecto a los cementerios, fue un año después cuando se reglamentó este aspecto con la “*Ordenanza del Cementerio de Coléricos*” aprobada el 26 de diciembre de 1855, la cual resalta tres puntos importantes en los que se indicaba que los cementerios de coléricos tenían que estar cercados “*con una pared de cemento con una altura de vara y media*” y que estos deben estar terraplenados con cascajos. Y si en los pueblos y caseríos no podían construir la mencionada pared por falta de presupuesto, que se le construya una cerca con estacas (14).

El segundo punto tiene que ver con la materia sanitaria propiamente dicha, que destaca que para el mes de agosto de 1855 el Ejecutivo Regional decide crear la llamada “*Junta Superior de Sanidad de Carabobo*” la cual estaba conformada por el Sr. Rafael Arvelo, Gobernador de la Provincia de Carabobo; el Dr. Pedro Portero,

Procurador del Cabildo de Valencia; el Dr. Bernardo Páez, Médico; el Dr. Manuel María Zuloaga; el Presbítero José Casildo Silva, Cura y Vicario y Lcdo. Francisco Machado.

Posteriormente, el gobernador tuvo que crear la llamada “Junta de Abastos” como auxiliar de la “Junta Superior” debido a que todos los miembros de esta se enfermaron de Cólera, la cual estuvo integrada por Ramón Durandegui, Juan D’Sola, Eugenio Cattin, José Berenguer, Santiago Ortega y Delfín Fernández.

También se crearon siete “Juntas de Beneficencia” que colaboraban con las dos anteriores y que estuvieron presididas por Gregorio Codecido, Marcos López, Pedro Bermúdez, el Dr. José Antonio Montiel, Lino Martínez, José Ravelo y José Berenguer.

En materia hospitalaria la ciudad de Valencia se encontraba en minusvalía ya que contaba con un solo hospital conocido para ese entonces, el “Hospital de la Caridad”, cuyo número de camas era bajo y que ya antes de la pandemia se tenía noticia de que en ocasiones había que colocar hasta dos pacientes en una misma cama, sin distinción de sexo, porque no había donde ponerlos (15). Para aumentar la capacidad de camas se realizaron dos acciones: La primera fue que el día 26 de septiembre de 1855 se decide desalojar del hospital las piezas ocupadas por la Diputación Provincial y el Juzgado de Provincia, para poder colocar más camas; y la segunda, fue ordenar la conformación de cuatro “Hospitales Provisorios” que serían como una especie de hospitales de campaña. El primero de ellos se localizaría al extremo de la calle Colombia y para ayudar a los médicos tratantes se decide incorporar a los estudiantes de medicina como ayudantes de este operativo especial.

Para lograr un mayor control sanitario se decidió dividir a la ciudad en 18 “cuarteles” con un responsable por cada uno de ellos. Este término no se refiere a la materia militar; sino que obedece a una práctica que viene desde la época hispana cuyo objetivo era ejecutar un mejor control del orden público dentro de la ciudad, lo cual se puede corroborar al revisar los planos de la ciudad de México, Nueva España del año 1750 (16) y de la ciudad de Puebla de Los Ángeles en 1796 (17).

La evidencia indica que el primer caso de Cólera en Carabobo ocurrió en la “*Democracia*”, jurisdicción de Puerto Cabello y así lo relata el gobernador de la provincia de Carabobo, el Dr. Ramón Montilla a finales del año 1855 en su memoria y cuenta *A mediados del mes de septiembre, quiso por fin la Divina Providencia hacernos sentir la justicia; y el Cólera apareció en la Democracia con toda su fuerza.*

El reporte oficial de la provincia establece que el primer muerto en Carabobo a causa del Cólera fue registrado el día 20 de septiembre y al revisar el libro de entierros del período (1854-1872) del Archivo Histórico Arquidiocesano “*Monseñor Gregorio Adam*” de Valencia, se encuentra que hay un fallecimiento anotado el día 19 de septiembre y luego los días 21 y 22. Es de suponer que habiendo muerto ese paciente el día 20, se tuvo que enterrar el día 21 o a más tardar el 22; por lo que indicamos los tres fallecimientos asentados, el 21 de septiembre de 1855 el Sr. Manuel Felipe, hijo natural de Pantaleona Reyes; el 22 de septiembre de 1855 el Sr. Tomás Guevara, adulto soltero, hijo legítimo de José Guevara y Ana Josefa Medina y el 22 de septiembre de 1855 el Sr. Antonio Posada, Casado (No mencionan los padres) (18).

En las estadísticas oficiales de la época se reportaron las defunciones de Valencia desde la primera muerte ocurrida el 20 de septiembre hasta el 1 de noviembre y las de los actuales municipios de Los Guayos, Guacara, San Diego, San Joaquín, Naguanagua, Güigüe y Puerto Cabello. El total de muertes fue Valencia 1017, Los Guayos 286, Guacara 205, San Joaquín 104, San Diego 43, Naguanagua 15, Güigüe 28 y Puerto Cabello 540.

En el caso de los pacientes fallecidos por Cólera, y como se indicó en la ordenanza respectiva, estos tenían que ser enterrados en un plazo no mayor a 24 horas y si hay alguna situación en la que la familia no pueda correr con los gastos del entierro o sea demasiado el número de muertos; la policía procederá a colaborar en darles cristiana sepultura. Con respecto a ese punto se estableció que los fallecidos por esta enfermedad, se enterrarían en un terreno próximo al cementerio y que el mismo debería estar cercado y hacer un terraplén de tres cuartas de profundidad con una capa de cal y cenizas a los

fines de evitar la propagación de la infección y en el caso de Puerto Cabello, para sepultar a los cadáveres, los datos señalan que la junta solicitó a la autoridad les enviase a ocho presidiarios para que hicieran una zanja al pie de un cerro que llaman “*El Vigía*” (15).

¿Qué tratamiento médico se usó contra el Cólera en la Provincia de Carabobo?

Norman Howard-Jones, un funcionario de la Organización Mundial de la Salud (OMS), quien por varios años estuvo como encargado del área editorial expresó sobre el tratamiento del Cólera en la antigüedad que *En toda la historia de la terapéutica anterior el siglo XX no hay ningún capítulo más grotesco que el del tratamiento del cólera, que básicamente fue una forma de homicidio benévolo* (16). Esta opinión impacta y sorprende, en especial cuando se revisa lo que se aconsejaba en esa época para medicar al paciente. Al respecto, y al comparar lo que se indicaba en Caracas comparativamente a lo que se usó en Carabobo, observamos que el 5 de diciembre de 1854 el tratamiento médico utilizado en Caracas era el *Láudano, Tintura de Ruibarbo, Espíritu de Alcanfor Calamel, Opio e Ipecacuana, Agua Caliente, Trementina y Jengibre, Bayetas, Canela y Mostaza*. Mientras que en la provincia de Carabobo mediante una decisión de la “*Junta Sanitaria*” de la provincia con fecha del 16 de septiembre de 1855, se entregan botiquines con medicinas para esta enfermedad, los cuales se enviarían de apoyo a las diferentes zonas afectadas de la entidad y que estarían equipados de 2 libras de Manzanilla; 2 frascos de Mostaza; ½ libra de Alcanfor; ½ libra de Láudano; una libra de Espíritu de Amonio Aromático; ½ libra de Éter Sulfúrico y una libra de Bicarbonato de Soda.

Con el fin de establecer el poder curativo que los compuestos antes mencionados tenían sobre el Cólera; se revisó lo publicado para la época en esa materia para convalidar que estos tratamientos estaban en sintonía con lo utilizado a nivel mundial (11).

Se describen a continuación las características y propiedades de los tratamientos indicados.

Manzanilla. La manzanilla tiene propiedades antiinflamatorias y antiespasmódicas que

relajan las musculaturas lisas del intestino, es coadyuvante en el tratamiento sintomático de trastornos digestivos, lo cual es apropiado ya que la enfermedad produce cólicos intestinales que son contracciones o espasmos de la musculatura del intestino generada por la infección de esta vía digestiva (19).

Mostaza. La mostaza en el tratamiento del Cólera se usaba de varias formas: Una de ellas era la versión en gotas donde colocaban 1 o 2 gotas de “*Esencia de Mostaza*” en “*Algodón en rama*” y con este se le aplicaba en varias partes del cuerpo. La otra versión era usarla en “*Cataplasmas*” (20). La cataplasma, también conocida como emplasto, es una pasta de uso tópico que se obtiene a partir de plantas y otras sustancias con propiedades medicinales. El preparado suele tener una textura blanda, cálida y húmeda, la cual se aplica en la zona de dolor para aliviarlo ya que se le atribuía esa propiedad a la que denominaban “*acción revulsiva*”. También se dice que la cataplasma de mostaza y vinagre mejoraba la circulación capilar de la piel del enfermo y aumentaba el calor de esta (21).

Alcanfor. Sobre el Alcanfor existieron ciertas polémicas ya que estaban los que defendían las “*bondades*” de este producto y otros que lo rechazaban. La literatura indica que el Alcanfor lo utilizaban cuando el paciente tenía “*enfriamiento*” del cuerpo y los miembros superiores e inferiores. Los médicos insistían en que tenía que aplicarse en la etapa inicial, ya que en las siguientes no tenía ningún efecto. La forma de administración era de una gota en un terrón de azúcar cada 10 minutos hasta que la frialdad desapareciera y también podía utilizarse de manera tópica con la preparación del “*Alcohol Alcanforado*” para aplicarle fricciones al paciente en el pecho, los brazos y las piernas. También podía aplicarse para practicar una “*lavativa*” (22).

El Dr. Juan Sanlley de Barcelona, España, en una correspondencia privada se refiere al Alcanfor de la siguiente manera: *Aquí ha habido otro de mis compañeros que ha aconsejado el alcanfor por el método más apreciable del amigo el Dr. Cruzent, y, en verdad, he tenido especial cuidado en observar sus efectos, y desafortunadamente no ha dado resultados. Esto confirma, a mi juicio, los celos que ya Hahnemann manifestó diciendo “que el alcanfor usado a la larga no preservaba*

la epidemia colérica”. Yo, antes de decidir en la elección; pensé a la cuestión y opté por los tres medicamentos que abrazan en sus efectos en el hombre sano todas las formas bajo las cuales puede presentarse el Cólera, y reasumen toda su sintomatología, que está muy distante de abrazar la patogénesis del alcanfor (23). Adicionalmente, el médico venezolano Gerónimo Blanco quien en su folleto “Prontuario de la medicina práctica del Cólera” de 1855 expresa que el Alcanfor no sirve de nada en el tratamiento del Cólera (9).

Láudano. El Láudano (del neolatín *labdanum* y este del latín *ladānvm*) es una tintura alcohólica de opio. Más concretamente, es una preparación compuesta por vino blanco, azafrán, clavo, canela y otras sustancias además de opio; usada con fines medicinales en una gran variedad de jarabes patentados durante el siglo XIX. El término fue acuñado por el alquimista Paracelso, quien fabricó una especie de bálsamo mezclando opio con otras sustancias como beleño, almizcle o ámbar. Originalmente esta solución era sólida, pero luego se popularizó en forma líquida con alcohol. Las más famosas mezclas de opio y alcohol fueron aquellas comercializadas por Thomas Sydenham quien fue el que describió la conocida Corea Aguda Infantil o Corea de Sydenham, y que usaba vino de Málaga, llamado “Láudano de Sydenham” (24), y el Láudano del abate Rousseau, médico personal de Luis XIV de Francia, que usaba alcohol al 60 % con levadura de cerveza. El Láudano es eficaz para combatir los calambres musculares que se generan cuando el paciente presenta una deshidratación grave. Se le describía por ser “Anodino, Diaforético, Excitante y Antiespasmódico”. Sobre el Láudano de Sydenham una vez se dijo lo siguiente: “De los remedios que ha dado Dios al Hombre para aliviar su sufrimiento, ninguno es tan universal y eficaz como el opio. Si echáramos todos los medicamentos al mar, menos el opio, sería una gran desgracia para los peces y un gran beneficio para la humanidad” (25).

Espíritu de Amonio Aromático. En el pasado se le asignaba la palabra “Espíritu” a las sustancias químicas que, en estado líquido o disolución, presentaban alguna o varias de estas características: “Volatilidad, Olorosidad y Causticidad”; y que no se aplicaba solo en el

paciente, sino que formaba parte de un preparado de propiedad antiespasmódica.

En el periódico “La Unión Médica” en su edición del domingo 19 de junio de 1855, página 150 aparece una de las tantas recetas que se usaron para el cólera, en la cual se describe el famoso “Espíritu de Amonio Aromático” que se compone de Canela y Clavo (2,5 dR); Cáscara de limón (40 Onz); Carbonato de Potasa (80 Onz); Hidroclorato Amoníaco (5 Onz) y Alcohol rectificado y agua (a 4Lb) (26).

Éter Sulfúrico. En el tratamiento para el Cólera el éter sulfúrico se usó como antiemético. Se preparaban colocando 4 gotas de éter sulfúrico en un terrón de azúcar más 4 gotas de láudano y 6 gotas de tintura de castor mezclado en una o dos cucharadas de agua tibia (27). También podía utilizarse de forma tópica cuando el paciente tenía muchos vómitos y diarrea acompañados de calambres, para lo cual se colocaban un lienzo impregnado de láudano y éter sulfúrico en partes iguales en el abdomen. Otra de sus aplicaciones era como poción calmante con una fórmula preparada con Agua de Azahar 120 g; Bromuro de sodio 2 g; Extracto de Belladona 0,06 g; Sulfato de Morfina 0,02 gr; Jarabe de éter sulfúrico 30 g. Se administraba una cucharada cada hora para quitar el dolor.

Sobre el uso tópico se aplicaban lienzos impregnados de éter sulfúrico y Láudano en el abdomen del paciente o hacían fricciones con la mezcla de éter sulfúrico, belladona y agua de Laurel Cerezo (28).

Bicarbonato de Soda. El bicarbonato de soda se utilizaba aplicándolo la hipodermoclasia (infusión subcutánea) de “bicarbonato de sodio” y “cloruro de sodio” para combatir los que ellos llamaban el “terrible espesamiento de la sangre” (29). También se utilizaba como diurético mezclando cebada con bicarbonato de soda para tratar la anuria en el paciente colérico, que era uno de los síntomas más graves de la enfermedad (30).

La literatura indica que la epidemia del Cólera en la provincia de Carabobo comenzó a declinar desde principios del mes noviembre de 1855 y desapareció a principios de 1856. Así lo reporta el periódico colombiano “El Catolicismo” en sus

ediciones del 18 de diciembre de 1855 y del 1 de enero de 1856 donde advierte lo siguiente:

18 de diciembre de 1855: *“La Capital de aquella República ha sufrido mucho pero el azote habia cási desaparecido el 1 de noviembre; no así en Valencia en donde hacía grandes estragos en la misma fecha sacrificando a muchas personas notables de aquélla oblación. Una de esas víctimas ha sido el presbítero José Manuel Alegría, honor del Clero Venezolano por sus talentos, ilustración, virtudes i servicios. Unimos nuestro pesar a la aquella iglesia por tan enorme pérdida, i lamentamos los que lloran todas esas notables familias. Quiera Dios apartar al nuestro de tan duro castigo”* (31).

1 de enero de 1856: *“La epidemia habría declinado en Valencia”* (32).

CONCLUSIONES

1. El siglo XIX fue la centuria donde el Cólera se extendió por todo el mundo y en el que ocurrieron el mayor número de pandemias.
2. Es curioso el dato que la epidemia de Cólera entrara a Venezuela por el Estado Bolívar y no por alguno de los principales puertos del país.
3. Dado que esta enfermedad se fue extendiendo desde el oriente del país hacia el centro, la Provincia de Carabobo tuvo la oportunidad de hacer una preparación previa.
4. El primer caso de Cólera en la provincia de Carabobo apareció en el mes de septiembre de 1855 en *“La Democracia”* jurisdicción de Puerto Cabello y la primera muerte ocurrió el 20 de septiembre.
5. Desde el punto de vista sanitario se tomaron las medidas correctas que mencionamos a continuación:
 - A través de las ordenanzas de la Diputación de Carabobo y los decretos del Ejecutivo Regional, se determinó toda una legislación para combatir a esta enfermedad.
 - Crearon las llamadas *“Juntas Sanitarias”*.
 - Dividieron la capital de la provincia en cuadrantes *“cuarteles”* para su mejor control.
- Aumentaron la capacidad de hospitalización al incluir mayor número de camas en el *“Hospital de La Caridad”* y crear 4 *“Hospitales Provisorios”*.
- Se incorporaron a estudiantes de medicina para apoyar a los médicos que estaban laborando en los hospitales de la provincia.
- Revisaron todos los reservorios de aguas de los habitantes de la capital como los de los diferentes cantones.
- Activaron una vigilancia especial en cuanto a la utilización de las aguas del río de la ciudad (Cabriales) a los fines de no contaminar a la población.
- Tomaron medidas especiales en cuanto a la habilitación de cementerios especiales para las víctimas del cólera.
- Se declararon en cuarentena las embarcaciones que llegasen al puerto de Puerto Cabello.
- Para las zonas poblacionales con mayores problemas crearon depósitos de medicinas a los fines de que sus habitantes tuviesen rápido acceso a las mismas.
6. El tratamiento médico que se utilizó de manera oficial en la Provincia de Carabobo estaba de acuerdo con las pautas internacionales de ese momento. Cada uno de los componentes de dicho tratamiento fue revisado en la bibliografía internacional de la época y coincidía perfectamente con lo que se estaba haciendo en el mundo.
7. Otro punto acertado fue el haber decidido imprimir un folleto explicativo sobre la enfermedad para que el público en general pudiese estar informado de la situación.
8. Llama la atención que a nivel de la prensa internacional se tenía noticia de lo que estaba sucediendo en Carabobo sobre la epidemia.
9. De acuerdo con el reporte del Dr. Ramón Montilla, gobernador de la provincia de Carabobo, el número total de muertos entre el 20 de septiembre y el 1 de noviembre de 1855 fue de 2 238 de los cuales en Valencia falleció el 45,44 %; en Puerto Cabello el 24,12 %; en Los Guayos 12,77 %; Guacara 9,15 %; San Joaquín 4,64 %; San Diego 1,91 %; Güigüe 1,25 % y Naguanagua 0,67 %.

10. La tasa de mortalidad para la provincia de Carabobo durante la epidemia del Cólera fue de 9,70 lo cual indica una tasa de mortalidad baja considerando que el total de muertos fue de 2 238 y la población era de 230 509 habitantes según el censo de 1852.
11. En el caso de Valencia, capital de la provincia de Carabobo, la epidemia del Cólera constituyó (cronológicamente hablando) el tercer evento con mayor número de muertos para la ciudad durante el siglo XIX después de los ocurridos en 1811 y 1814.

REFERENCIAS

- Folch, F. Breve Descripción del Cólera Morbo-Oriental. Barcelona, España. J. Verdager. 1834.
- González L. Cultura Sanitaria en tiempos de epidemia. El Cólera Morbo Asiático en Plasencia (1832-1835) [Tesis Doctoral]. Cáceres, España: Departamento de Enfermería, Universidad de Extremadura; 2015.
- Mata Jiménez L. El Cólera: Historia, Prevención y Control. INED. Universidad Estatal a Distancia. 1992. Disponible en: <https://editorial.uned.ac.cr/book/U01800>
- Mateugarin DJ. Boletín del Instituto Médico Valenciano. Valencia, España. 1866;4(9):110.
- González L, Casanova M, Pérez J. Cólera: Historia y Actualidad. Rev Cienc Méd Pinar del Río. 2011;15(14):280-294.
- González-Guinan F. Historia Contemporánea de Venezuela, Tomo V. Caracas: Tipo. Empresa El Cojo; 1910.
- Yépez G. La Epidemia del Cólera Morbus o asiático de 1854 a 1857 y sus efectos sobre la sociedad venezolana. Anuario Instit Estud Hispanoam. 1989;1:151-180.
- Exposición que dirige al Congreso de Venezuela en 1856, El Secretario del interior y Justicia. Caracas: Imprenta y Litografía Republicana de Federico Madriz. 1856.
- Sosa-Llanos P. El Cólera Morbus en la Venezuela de 1854. México: Universidad Autónoma de México. Disponible en: biblat.unam.mx
- Blanco G. Prontuario de la medicina práctica del Cólera. Caracas: Imprenta de Juan de Dios Morales; 1855.
- Vargas JM. Instrucción popular acerca de la cólera morbo, o su mejor método de preservación: su descripción y el tratamiento que la experiencia ha probado ser más feliz. Prodavinci. 2021. Disponible: <https://prodavinci.com/lea-el-texto-de-jose-maria-vargas-en-el-que-da-recomendaciones-para-tratar-la-epidemia-de-colera-en-venezuela-1/>
- Acosta C. Caridad, o frutos de la cooperación de todos al bien de todos. Caracas: Imprenta de V. Espinal. 1855. Disponible: https://books.googleusercontent.com/books/content?req=AKW5QaematSLAcwa6OYCPPwO-y6l_5qW5hMJKAPtY AqiLQGBAUeL-G5AcD4Wx0XEm-Qqs65IEsiB50-DU4dAz8BrQCGIPwnfb-8F-xERqUxUSc7YyYG_8jvJFfTn2WTJMYUdNbeLNPxez5Jd8AFkeOJTtOJS JiY8g2pOPDdwhzcUr_4esDt6M4pRQdW0j00XYRQC3mT8ez7B3KvWscE7UIJRmnrJ_17UqdmBoEZhNjX0Q4che-AmEygtPdv3yacJLXdA5K5O16YnMsZdbrEVZU9cXj5jzzLsFwg9rQ5k989-67w-5w
- El Cólera en Venezuela. El Catolicismo. 1855;180:304.
- Ordenanzas, Resoluciones i Acuerdos de la Honorable Diputación Provincial de Carabobo. Valencia: Imprenta Colombiana por Santiago Morales; 1856.
- Montilla, R. El Gobernador de Carabobo a la H. Diputación Provincial en sus sesiones ordinarias de 1855. Valencia: Imprenta de Juan D´Sola por JM Villalobos; 1855.
- Plano de la ciudad de México con la división de siete cuarteles por José Villaseñor y Sánchez. Signatura: MP-MEXICO, 178, 1752, Código de Referencia: ES.41091.AGI//MP-MEXICO,178. Disponible en: <http://pares.mcu.es>
- Plano de la Puebla de los Ángeles hecho para el establecimiento de los alcaldes de Cuartel en cumplimiento de órdenes del Marqués de Branciforte, Virrey de Nueva España. Archivo General de Indias (Sevilla, España). MP-MEXICO,457BIS. ES.41091. AGI//MP-MEXICO,457. 1796. Disponible: <http://pares.mcu.es/ParesBusquedas20/catalogo/show/21388>
- Archivo Histórico Arquidiocesano “Mons. Gregorio Adam”. Libro de Entierros (1854-1872), grupo de imágenes (4461016), imagen número 19. Disponible en: <http://familysearch.org>
- Bermejo Barrera JC. El Gran Virus: Ensayo para la pandemia. Madrid: Ediciones Akal; 2020.
- Fonnegra R, Jiménez S. Plantas Medicinales aprobadas en Colombia. Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 2007.
- Descripciones de Materia Farmacéutica. El Siglo Médico. 1886.
- Bermejo Barrera JC. El Gran Virus. Ensayo para una pandemia. España: Editorial Foca, S.A; 2020. Disponible: <https://www.amazon.com/-/es/Jose-Carlos-Bermejo/dp/8416842574>
- Revuelta A. Instrucción popular compendiada del método preservativo y curativo del cólera morbo

EL CÓLERA AZOTA A CARABOBO

- epidémico por el tratamiento homeópatico. Valladolid: Imprenta de Manjarres. 1854. Disponible: https://www.cervantesvirtual.com/portales/tomas_de_iriarte/obra/instruccion-popular-compendiada-del-metodo-preservativo-y-curativo-del-colera-morbo-epidemico-por-el-tratamiento-homeopatico-988404/
24. Núñez J. Gaceta Homeopática del Cólera Morbo. Madrid: Imprenta de D. Antonio Pérez Dubrull; 1854.
 25. Anales de la Real Academia de Medicina. Madrid: Imprenta de J. Coano; 1886.
 26. Cano VF. Derechos Humanos y Salud Mental. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría. 2019;47(1):33-36.
 27. Formulario. La Unión Médica. 1853.
 28. Fernández González F. Causas, Prevenciones y efectos de la oleada de cólera morbo de 1854-55 en la provincia de Toledo. Real Academia Toledo. Anales Toledanos. 1983;17:151-176.
 29. León Gómez A. Perlas de la Historia de la Medicina: El Cólera en Honduras, Dr. Alfredo. Rev Méd Hond. 1975;43:74-76.
 30. Keraudren PF. Memoria de la Cólera morbo de la India y su método curativo. Madrid. Imprenta, calle del amor de Dios. Universidad Complutense de Madrid. 1831. Disponible: https://books.google.co.ve/books/about/Memoria_de_la_colera_morbo_de_la_India_y.html?id=nsWKIJZXPScC&redir_esc=y
 31. El Cólera en Venezuela. El Catolicismo. 1855;185:348.
 32. El Cólera en Venezuela. El Catolicismo, 1856;187:362.

El Premio Vargas de la Academia Nacional de Medicina

The Vargas Award of the National Academy of Medicine

Aderito De Sousa Fontes¹, Lilia Cruz²

RESUMEN

El Premio Vargas fue creado en 1902 en honor al Dr. José María Vargas, fundador de la medicina científica en Venezuela, y fue instituido por primera vez por el Colegio de Médicos de Venezuela, antecesor de la Academia Nacional de Medicina creada en 1904. Fue adoptado por sugerencia del Dr. Razetti quien hace 122 años propuso su creación, inspirado en el deseo de establecer un concurso científico y académico institucional en el campo de la medicina, que tuviera el mayor prestigio posible. Desde entonces, este premio se ha implementado en el marco jurídico institucional de la Ley que crea el Colegio de Médicos de Venezuela de 1902 y las Leyes Orgánicas de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela de 1904 y 1941, así como en sus correspondientes estatutos legales y regulaciones. Es por ello que este concurso científico y académico ha sido considerado como uno de los más notables y de mayor trayectoria jurídica institucional en Venezuela, destinado a estimular y valorar los aportes realizados

en las diferentes disciplinas médicas nacionales y en el cual se premian méritos académicos y científicos, así como también la excelencia profesional.

Palabras clave: Premio Vargas, Academia Nacional, medicina, historia, Razetti, Venezuela.

SUMMARY

The Vargas Award was established in 1902 to honor the memory of Dr. José María Vargas, the founder of scientific medicine in Venezuela, by the College of Physicians of Venezuela, the predecessor of the National Academy of Medicine, created in 1904. Dr. Luis Razetti proposed its creation 122 years ago, inspired by the desire to establish an institutional scientific and academic competition in the field of medicine, which would have the greatest possible prestige. Since then, this award has been implemented in the institutional, legal framework of the Law, creating the College of Physicians of Venezuela of 1902 and the Organic Laws of the National Academy of Medicine of Venezuela of 1904 and 1941 and its corresponding legal statutes and regulations. That

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.3.24>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-7655>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6405-10592>

¹Otorrinolaringólogo. Doctor en Ciencias Médicas Universidad Central de Venezuela (UCV). Director de la Unidad de Otorrinolaringología Endoscópica del Instituto Médico La Floresta. Profesor del postgrado de Otorrinolaringología. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 9 de agosto 2024

Aceptado: 12 de agosto 2024

Miembro Correspondiente Nacional (Puesto #46), Academia de Medicina de Venezuela. E-mail: aderitodesousa@gmail.com

²Profesora Titular de Fisiología de la Escuela de Medicina “José María Vargas”, Universidad Central de Venezuela. Doctor en Ciencias Médicas, UCV. Individuo de número de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela, Sillón XIX. E-mail: lcr13118@gmail.com

is why this scientific and academic competition has been considered one of Venezuela's most notable and with the greatest institutional and legal paths. It is intended to stimulate and value the contributions made in different national medical disciplines and award academic and scientific merits as well as professional excellence.

Keywords: Vargas Prize, National Academy, medicine, history, Razetti, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela (ANM), en sintonía con su condición de máximo organismo científico del país, ha mantenido desde sus inicios una línea de reconocimiento a la labor que, por su importancia y excelencia, haya rendido frutos sobresalientes en el campo de la medicina. Por ello, una de las acciones más constantes de la Academia ha sido la de rendir justiciero homenaje a destacadas figuras de la medicina nacional o universal (1).

Entre sus funciones y compromisos está la de propiciar un cada vez mejor conocimiento de la patología y la medicina en el territorio nacional. A tal efecto, ha procurado estimular la investigación médica y favorecer la publicación de sus resultados a través de sus órganos de difusión científica e histórica, entre las que se encuentran principalmente la *Gaceta Médica de Caracas*, revista científica que desde 1893 se ha publicado regularmente y la *Colección Razetti*, enciclopedia de variados temas científicos, históricos, humanísticos y culturales de interés médico, que se publica regularmente desde 2006. Esta corporación científica ha contemplado y organizado varios certámenes y creado diversos premios, con el fin de darle la mayor relevancia posible y reconocimiento público a la labor de investigación, edición y trayectoria de los profesionales de la medicina nacional (2).

El Premio “Vargas” (Figura 1) fue instituido hace 122 años cuando el Congreso de la República decretó la Ley de Creación del Colegio de Médicos de Venezuela, el cual es el antecesor inmediato de la ANM (1). El proyecto de dicha ley fue elaborado por el Dr. Luis Razetti (Figura 2) y fue aprobado sin modificaciones por el Congreso de los Estados Unidos de Venezuela el



Figura 1. Dr. José María Vargas: A) Retrato, 1875. Óleo sobre tela, 50 x 60 cm. Martín Tovar y Tovar (1827-1902) Colección: Paraninfo del Palacio de las Academias. B) Escultura que se exhibe en el patio Vargas del Palacio de las Academias.

10 de mayo de 1902 y promulgado como Ley de la República por el presidente Cipriano Castro el 15 de mayo de 1902 (3). Los artículos 20, 21 y 22 de la ley establecen que el Premio Vargas, “*en honor a la memoria del Ilustre Fundador de la Medicina Científica en Venezuela*”, consiste en una medalla de oro y mil bolívares en efectivo y que se adjudicará en un certamen anual sobre un tema de la Patología Nacional. La inclusión del premio en la Ley por proposición del Dr. Luis Razetti estaba basada en la aspiración de instaurar un concurso científico y académico en el campo de la medicina, que tuviera el mayor prestigio posible y de estimular la investigación y el estudio de los problemas de salud existentes en nuestro país.

La Academia Nacional de Medicina sustituyó al Colegio de Médicos de Venezuela gracias a una ley, también redactada por Luis Razetti, presentada en Cámara por el diputado Carmelo Arias Sandoval, decretada por el Congreso Nacional el 7 de abril de 1904 y mandada a ejecutar al día siguiente por el presidente de la República (4). Los artículos 20, 21 y 22 de la ley de la ANM son idénticos a los de la ley precursora, la del Colegio de Médicos de Venezuela. Hay una continuidad entre las dos instituciones. La ANM fue instalada el 11 de junio de 1904 y sesiona



Figura 2. Retrato del Dr. Luis Razetti Martínez. 1919. Óleo sobre tela, 98x 73 cm. Juan de Jesús Izquierdo (1867-1952). Colección privada.

semanalmente hasta la presente fecha como Corporación Oficial, Científica y Doctrinaria que representa a la Ciencia Médica Nacional, en Venezuela (1,4,5).

El Dr. Razetti, quien fue Vicerrector académico de la Universidad Central (1901-1905) y secretario perpetuo del mencionado Colegio, señaló que tenía como propósito establecer una estructura institucional de carácter oficial, que fuese doctrinaria y representativa de los intereses intelectuales y morales del gremio médico, destacando textualmente: *“Sólo deseo que se funde una corporación oficial capaz de representar dignamente nuestros intereses científicos y profesionales, ser el centro de la actividad espiritual de nuestro gremio médico y procurar el adelanto de la medicina nacional en todas sus ramas”* (6).

La junta directiva del Colegio de Médicos de Venezuela (CMV) fue electa en una reunión preparatoria el 19 de junio de 1902 y quedó integrada por los Drs. José Ignacio Cardozo, presidente, Alfredo Machado, primer vicepresidente, Miguel Ramón Ruiz, segundo

vicepresidente, Luis Razetti, secretario perpetuo, Juan de Dios Villegas Ruiz subsecretario, Andrés Herrera Vegas, tesorero y Elías Rodríguez, bibliotecario perpetuo. La sesión solemne de instalación tuvo lugar el 5 de julio de 1902 en el salón de la Academia Nacional de la Historia, en las instalaciones de la Universidad Central de Venezuela (actual Palacio de las Academias) (7).

El Dr. Razetti, quien había sido director y administrador de la Gaceta Médica de Caracas (GMC) desde su fundación en marzo de 1893 como órgano divulgativo de la Sociedad de Médicos y Cirujanos de Caracas y quien trabajó duramente con la colaboración del Dr. Andrés Herrera Vegas para mantener activa para la difusión científica esta publicación periódica después de la desaparición de dicha sociedad en 1896 vinculándola al “Colegio de Médicos de la República”, pre-existente desde 1883 y suprimido al crearse el Colegio de Médicos de Venezuela, escribió, el 10 de julio de 1902, en una carta dirigida al presidente del recién creado Colegio la siguiente proposición: *“como por el artículo 17 de la Ley el Colegio de Médicos tendrá un órgano oficial en la prensa, creo de justicia que la vieja Gaceta Médica de Caracas pase con toda su tradición a ser el órgano del Colegio de Médicos de Venezuela, aceptando éste todas sus responsabilidades en cambio de la labor científica realizada por aquella en nueve años de existencia”* (8). Dicha propuesta fue aceptada por la directiva del CMV y Razetti continuó siendo el director de la revista. El último número en el cual la GMC aparece como órgano del Colegio de Médicos de Venezuela fue el del 31 de mayo de 1904 identificado como XI(8)75-82 (1). A partir de entonces, la GMC se convirtió en publicación oficial de la Academia Nacional de Medicina.

Convocatorias realizadas por el Colegio de Médicos de Venezuela

Inicialmente se planteó que los certámenes debían tener un tema de investigación específico de particular interés para el país. Entusiastas deliberaciones sobre el tema para la convocatoria del concurso para el Premio Vargas comenzaron durante las reuniones preparatorias para la instalación del CMV. En la sesión del 26 de junio de 1902 fueron propuestos diez temas (7):

- a. ¿Cuál es la causa de que los quistes hidatídicos del hígado sean casi totalmente desconocidos en Venezuela?
- b. Proyecto de saneamiento de la ciudad de Caracas.
- c. Fiebre biliosa inflamatoria y su tratamiento.
- d. Sobre el modo de establecer el diagnóstico diferencial entre la fiebre amarilla y las otras enfermedades que pueden confundirse con ella en cualquiera de sus períodos.
- e. Formas y patogenia de la hepatitis supurativa de los países cálidos.
- f. Naturaleza de la disentería en Caracas.
- g. Estudio clínico, anatomopatológico y profiláctico de la buba.
- h. Etiología y patogenia de la afección llamada “fiebre prolongada de Caracas”.
- i. Naturaleza de la fiebre prolongada de Caracas.
- j. Fiebre Amarilla.

El mismo día se escogió el tema “Fiebre Amarilla”. Sin embargo, una semana después, el 4 de julio, un día antes de la instalación del Colegio, se levantó la sanción a esta decisión y se decidió el tema de la primera convocatoria: “Naturaleza y complicaciones de la disentería en Venezuela” (7).

El certamen del Premio Vargas no llegó a efectuarse. Solo hubo un intento de consignar un trabajo realizado por el bachiller José Rafael Rangel Estrada (Figura 3). El trabajo del bachiller Rangel, no pudo participar en el concurso porque de acuerdo a los estatutos y reglamentos del Colegio de Médicos de Venezuela aprobados por el Ministro de Instrucción Pública Dr. Rafael Monserrate, que hacían referencia a la normativa sobre “Certámenes y Premios”, establecían que los participantes debían ser médicos graduados (9).

El trabajo del bachiller Rangel, titulado “Etiología de ciertas anemias graves de Venezuela. Comunicación al Colegio de Médicos de Venezuela, sobre el descubrimiento del Anquilostoma o *Uncinaria duodenalis*, como causa específica de las anemias graves de Petare, Guarenas, Guatire, Santa Lucía y sus

alrededores” está fechado en Caracas el 18 de setiembre de 1903. En este manuscrito, Rangel presentó los resultados de la investigación realizada en el laboratorio de histología y bacteriología del Hospital Vargas del cual era director, acerca de una enfermedad que causaba una gran disminución del número de glóbulos rojos en la sangre, palidez general de la piel y mucosas, principalmente notable en los labios, encías y conjuntivas, acompañadas de cansancio, vértigo y cefaleas. Los enfermos mayormente provenían de comunidades rurales de Caracas y de localidades adyacentes como Guarenas, Petare, Santa Lucía y Ocumare del Tuy. Tras analizar la sangre de los pacientes, descubrió un cuadro clínico caracterizado por anemia y la presencia de huevos parásitos en las heces. Después de haberle realizado la autopsia a algunos pacientes que fallecieron, descubrió variados trastornos gastrointestinales y gusanos adheridos a la mucosa intestinal, que identifica como anquilostomiasis. Al realizar un examen analítico minucioso de los gusanos, dedujo que no se trataba de una nueva especie de “*Ancylostoma duodenale*” (*Uncinaria americana*), que meses antes en ese mismo año, había sido descrito también por el parasitólogo estadounidense Charles Wardell Stiles. Su estudio permitió dar con el tratamiento de dicha enfermedad en Venezuela. Descubrimiento por el cual es elogiado como el padre de la parasitología y el bioanálisis en Venezuela (10-13).

Inspirado en la idea de lograr la mayor participación posible de todo el gremio en la lucha por el progreso médico y convencido del poderoso efecto estimulador de los certámenes a ese efecto, apoyado en el artículo 23 de la Ley del CMV, que le permite establecer otros certámenes y premios, el Dr. Razetti propuso la creación de un concurso con motivo del décimo aniversario de la aparición de la Gaceta Médica de Caracas (14). El marco normativo fue aprobado en una de las sesiones ordinarias del Colegio de Médicos de Venezuela y su convocatoria, normas y temática fueron publicadas en la Gaceta Médica de Caracas el 30 de noviembre de 1902 (2,14,15).

Lamentablemente la convocatoria para ambos concursos no tuvo éxito y se declararon desiertos (16,17). En tal sentido el Dr. Razetti en el marco de la celebración del décimo aniversario de la fundación de la Gaceta Médica de Caracas

(13 marzo 1893 - 13 marzo 1903) puso en evidencia su decepción y frustración a través de un comunicado publicado, señalando: "... creí firmemente que el número de concurrentes sería numeroso; creí que todos nuestros colegas, que en los últimos diez años han discutido en sociedades y periódicos la naturaleza de nuestras pirexias, aprovecharían tan propicia coyuntura para contribuir á la solución del trascendental problema, y que este periódico, al cumplir su primera década, presentaría a las generaciones médicas del porvenir un capítulo completo de patología tropical caraqueña, fundado en la observación clínica de nuestros más distinguidos profesores". Mas adelante señala: "Nuestras esperanzas quedaron burladas: no recibí sino un solo trabajo y me vi obligado á declarar desierto el certamen. La ausencia de concurrentes á este certamen se presta á muy tristes y dolorosas reflexiones que no necesito estampar aquí, porque creo que todos mis lectores las han de hacer idénticas" (17).

El Colegio de Médicos de Venezuela solo llegó a celebrar 61 sesiones ordinarias en las cuales se leyeron apenas 27 trabajos científicos, entre los que destacó el del Dr. Rafael Medina Jiménez sobre la necesidad de implantar en Venezuela el estudio de la psiquiatría.

El Premio Vargas de la Academia Nacional de Medicina

Tras la creación de la ANM por la ley del 7 de abril de 1904, el Colegio de Médicos de Venezuela cesó sus funciones y el Premio Vargas fue contemplado como el único galardón nominalmente previsto en su marco jurídico institucional (4).

La ANM se instaló el 11 de junio de 1904. Un año después, el 30 de junio de 1905, se realizó la primera convocatoria académica del Premio Vargas, a través del rótulo: "La Academia Nacional de Medicina, de acuerdo y en cumplimiento de lo dispuesto en los artículos 20, 21 y 22 de la Ley Orgánica, 22 y 23 de los Estatutos y 63 del Reglamento, declara abierto el: Primer certamen anual para la opción al Premio Vargas" (18).

El Dr. Razetti asignó un claro simbolismo a la convocatoria, señalando "*Se quiere así demostrar*

que para que la Academia pueda cumplir con su misión, se le pide el concurso de todos los médicos venezolanos y se les invita a contribuir con sus luces, al establecimiento de una escuela propia, que tenga por base el estudio directo de nuestras enfermedades en el propio medio en donde se desarrollan" (18,19).

El tema escogido en esta primera convocatoria académica al Premio Vargas fue "Naturaleza de la disentería en Venezuela" y la recompensa consistía en una medalla de oro y mil bolívares en efectivo. Los trabajos debían ser presentados a través de un título y sin la identificación de su autor, en sobre cerrado y por separado se debía presentar el título y el nombre del autor. A este certamen solo podían concurrir los médicos graduados venezolanos y la entrega de los trabajos debían ser consignadas en la secretaría de la academia, a las 6 pm. del día 30 de abril de 1906. Esta convocatoria fue firmada por el Dr. Razetti, en calidad de secretario perpetuo de la ANM y publicada el 30 de junio de 1905, en la Gaceta Medica de Caracas (2,18).

Lamentablemente, esa primera convocatoria académica al premio Vargas se frustró por falta de concurrencia. La ausencia de participación derivó en un penoso pronunciamiento realizado por el Dr. Razetti, en el que señaló: "... *Con verdadera pena consigno aquí este hecho que todos debemos lamentar, porque significa que aún no estamos bastante habituados a ese medio de progreso intelectual, que al establecer la competencia y galardonar al más apto abre el más amplio camino a la investigación. La lucha por la verdad dignifica y en esos torneos del saber no hay propiamente vencidos, porque todos contribuyen con su contingente, pobre o rico, a la obra común. El premio que se da al más apto no puede nunca constituir afrenta para los demás, sino acicate para seguir luchando...*" (19,20).

En la sesión solemne celebrada por el segundo aniversario de la ANM, el 11 de junio de 1906, se decidió conceder una distinción especial al bachiller Rafael Rangel por sus estudios sobre las anemias endémicas producidas por el *Anquilostomo duodenal*, en la que solo se le otorgó la recompensa de mil bolívares en efectivo sin la medalla de oro contemplada en el Artículo 22 de la Ley Orgánica de la Academia Nacional de Medicina de 1904 (20,21).

En virtud de la idoneidad de la sistemática labor de investigación científica realizada por Rafael Rangel, en esa importante sesión académica fueron leídos sus trabajos titulados: **Etiología de ciertas anemias graves de Venezuela**, fechado en Caracas el 18 de setiembre de 1903, **La anquilostomiasis en Venezuela**, fechado en Caracas el 15 de febrero de 1904, **Estudios sobre el Anquilostomo duodenal**. (con 17 figuras en una plancha). Trabajo dedicado a los doctores Santos A. Dominici y José Gregorio Hernández, fechado en marzo de 1904 y **La uncinaria americana-Stiles**, fechado en diciembre de 1904 (21-24).

En la segunda convocatoria del Premio Vargas de la ANM, realizada en junio de 1906, el tema seleccionado fue: “Causas del predominio de las enfermedades gastrointestinales en Caracas”. En esta ocasión sí hubo presentación de trabajos, a pesar de que no hay registro de quienes fueron los participantes. Sin embargo, el jurado, conformado por los Dres. Bernardino Mosquera, Alfredo Machado, Manuel Antonio Fonseca, Juan Antonio Díaz y Enrique Meier Flégel, declararon sin lugar la adjudicación del premio (20).

La convocatoria para este concurso, tal como estaba establecido en la Ley Orgánica de la ANM en ese momento, se siguió realizando anualmente y los temas seleccionados para cada una de las convocatorias sucesivas entre 1907 y 1916, fueron (20):

- a. 1907: Diferencias entre la fiebre tifoidea de las zonas templadas y la misma entidad observada en Venezuela.
- b. 1908: Clasificación, manifestaciones clínicas y tratamiento de la filariosis en Venezuela
- c. 1909: Mismo tema del certamen anterior.
- d. 1910: Etiología y Patogenia de la Fiebre Biliosa Hemoglobinúrica.
- e. 1912: La anquilostomiasis en Venezuela.
- f. 1913: Mismo tema del certamen anterior.
- g. 1914: Kala Azar, Beri beri, Carate.
- h. 1915: Mismo tema del certamen anterior.
- i. 1916: Cualquier tema de patología vernácula.

El resultado fue absolutamente frustrante en estos primeros años, durante los cuales el premio

no fue otorgado, ya fuese por falta de participantes o por falta de méritos de los trabajos de acuerdo con el criterio de los respectivos jurados, pese a que en algunas convocatorias sucesivas se insistió en el tema seleccionado el año anterior inmediato (20).

El premio Vargas procuró ser otorgado por primera vez en 1914, luego de su convocatoria efectuada un año antes, al trabajo titulado: **La anquilostomiasis en Venezuela**, presentado por el entonces bachiller Enrique Tejera Guevara, quien para el momento utilizó un seudónimo porque aún no se había graduado. Se intuye que se le dio curso al proceso de arbitraje de este manuscrito, porque no se presentaron otros aspirantes para este concurso. El bachiller Tejera para esa fecha se encontraba exiliado estudiando Medicina en la Universidad de La Sorbona de París debido a que, como presidente de la Asociación Nacional de Estudiantes en 1912, había firmado una proclama en contra del General Juan Vicente Gómez (20,25,26).

En la introducción del trabajo presentado por el bachiller Tejera bajo el epígrafe “Dos Palabras”, señalaba “... *Al querer hacer este pequeño trabajo que presentamos con el nombre de **La Anquilostomiasis en Venezuela**, no hemos podido sino encontrarnos con algunas dificultades que nos han impedido hacerlo más completo. Quizá pueda luego agregársele nuevos datos y algunas otras experiencias, pero la falta de tiempo y otros inconvenientes aún mayores que éste, nos han dificultado nuestra tarea...*” (1,25).

La circunstancia fue verdaderamente excepcional, ya que el autor era para el momento un estudiante de medicina y los concursantes deberían ser médicos graduados. En aquel momento el veredicto del jurado, integrado por los doctores Alfredo Machado, Rafael Villavicencio, Francisco Antonio Rísquez, Bernardino Mosquera y David Lobo, después de haber examinado la calidad científica del texto consignado, decidieron solo concederle la recompensa de mil bolívares sin la condecoración. Argumentaron su dictamen señalando “... *El trabajo no es de los llamados a distinguirse con el Premio Vargas, pero es una obra que da la ocasión de demostrar que la Academia desea estimular este género de estudios y al efecto se puede conceder al que consideramos una*

recompensa que consista en la suma destinada al premio, pero sin la medalla de oro que la ley prescribe...” (25,26).

Felizmente fue en 1918 cuando después de la convocatoria efectuada un año antes, se presentaron dos trabajos para esta premiación. El Jurado integrado en aquel momento por los doctores Alfredo Machado, Manuel Antonio Fonseca, Arturo Ayala, Pedro González Rincones y Juan Iturbe, acordaron el 28 de mayo de 1918 otorgar por primera vez en forma íntegra, el “Premio Vargas”, bajo un razonado criterio que señalaba “*El Jurado constituido para adjudicar el Premio Vargas, después de haber examinado cuidadosamente los dos únicos trabajos presentados al certamen, considera que ambos llenaban todas las condiciones y excelencias requeridas para optar al Premio Vargas, siendo cada uno en su género igualmente digno de tan alta distinción y de especial estímulo; y suficientemente autorizado por la ANM, que ha tenido en cuenta que el certamen del año pasado debe considerarse abierto aún, por no haber habido concurrentes ni Jurado que lo declarara desierto, y que por lo tanto no se ha dispuesto ni de la medalla ni la suma destinada a este fin, decidió conceder a ambos trabajos el Premio Vargas, y al proceder a designar por medio de la suerte a cual correspondería la medalla de 1917 y a cual la de 1918, resultó favorecido el trabajo titulado: **La Bilharziosis mansoni en Venezuela del Dr. Jesús Rafael Rísquez** con la medalla de 1917 y con la de 1918 el trabajo titulado **La Leishmaniosis americana en Venezuela por el Dr. Enrique Tejera Guevara**”. Para ese momento el segundo galardonado ya se había graduado un año antes, de Médico Colonial en París (27-29).*

Con base en la experiencia anterior, en 1918 se inició la convocatoria simultánea anual para

dos años sucesivos. Esto se repitió en 1920 y en 1922 (siempre con trabajos referidos a cualquier tema de patología nacional), pero en ninguno de los años correspondientes hubo presentación de trabajos (1,30,31).

A partir del 23 de abril de 1925, de conformidad con los Estatutos de la Academia Nacional de Medicina, elaborados por su directiva y aprobados cuatro días más tarde por el Ministerio de Instrucción Pública por disposición del ciudadano Presidente Constitucional de la República Juan Vicente Gómez, quedó establecido que la convocatoria al premio Vargas se haría cada dos años (32).

A partir de ese momento la premiación fue intermitente, existiendo el registro de haber sido otorgada en 1939, al trabajo titulado: **La Enfermedad de Chagas, Vida y Sufrimiento. Análisis de su dinámica e Interpretación** realizado por el Dr. José Francisco Torrealba González (1896-1973); en 1940, al trabajo: **La Enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy**, efectuado por el Dr. Félix Pifano Capdevielle (1912-2003) (20,33).

La convocatoria bienal, establecida en el reglamento del certamen a este premio, pasaría después a ser incorporada en el articulado de la reforma de Ley Orgánica de la Academia Nacional de Medicina que entraría en vigencia a partir del 15 de julio de 1941, al ser aprobada por el Congreso Nacional de los Estados Unidos de Venezuela, refrendada por el Ministro de Educación Dr. Alejandro Fuenmayor y ejecutada por el presidente de la república Isaías Medina Angarita (34).

A partir de la reforma de esta ley orgánica, además del Premio Vargas, se crearon los premios Razetti y Rangel. Los dos últimos a

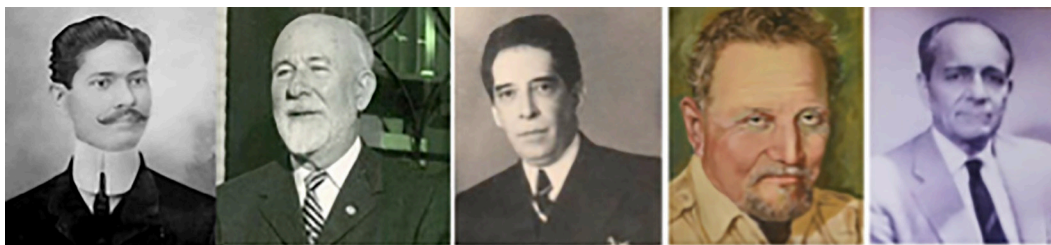


Figura 3. José Rafael Rangel Estrada, Enrique Tejera Guevara, Jesús Rafael Rísquez, José Francisco Torrealba y Félix Pifano Capdevielle.

ser adjudicados sólo a estudiantes de medicina, el primero para temas de Cirugía, Obstetricia y Ginecología y el segundo para temas de Medicina Tropical y Laboratorio. Los tres concursos se convocarían cada dos años (34), pero desafortunadamente no siempre fueron otorgados, algunas veces por la falta de participantes y otras atribuibles a la decisión de los jurados designados, al considerar que los trabajos presentados no poseían los méritos suficientes para la premiación.

El Premio Vargas fue otorgado en 1950 al trabajo titulado: **Estudios sobre la vitamina B12** del Dr. Werner Jaffé Fellner (1914-2009); en 1959 se otorgó únicamente una Mención Honorífica de este premio (diploma) al Dr. Mariano Álvarez Álvarez (1925), Miembro Correspondiente de la ANM (Edo. Monagas), por el trabajo titulado: **La Cardiología en el Oriente de Venezuela** (35).

La entrega del premio siguió en las convocatorias subsiguientes siendo conferido en 1962 al trabajo: **La desnutrición como problema del desarrollo del niño venezolano** elaborado por el Dr. Gabriel Barrera Moncada; en 1969 al trabajo titulado: **Las personalidades psicopáticas**, del Dr. Francisco José Herrera Luque; en 1972 al trabajo titulado: **El estudio bioquímico sobre el veneno de la oruga** presentado por la Dra. Carmen Luisa Arocha de Piñango y en 1979 al trabajo titulado: **Estudio epidemiológico de las malformaciones congénitas letales en Venezuela** del Dr. Fermín Vélez Boza (1,35).

A partir de 1989 se incorporaron algunos cambios en la premiación, presentación y entrega de las distinciones, estableciendo que además de la medalla de oro y recompensa económica, se agregaría la entrega de un diploma; las síntesis de los trabajos premiados debían ser presentadas en una de las sesiones asignadas por la Junta Directiva y los veredictos de los Jurados debían ser leídos en la sesión solemne bienal, seguida de la entrega de la medalla y el diploma correspondiente (1,36).

Entre las siguientes ediciones del premio Vargas la participación comenzó a ser más regular y entre las premiaciones conferidas se encuentran: en 1994 al trabajo **Autotrasplante renal** realizado por los Dres. Pedro Lizarraga León, María Carolina Manrique, Fedor Páez Delgado y José Pérez López; en el 2002 al libro titulado **La Fragua de la Medicina Clínica y**

la Cardiología del doctor Juan José Puigbó; en 2004 a la obra **Tratado de Cirugía Pediátrica**, realizado por los Drs. Leopoldo Briceño-Iragorry Calcaño (1938-2022) y Gastón Calcaño Loynaz, y para el 2006, se presentaron cinco trabajos a la consideración del jurado, integrado por los Académicos Drs. José Enrique López, José A. Ravelo Celis y Abraham Krivoy (36), quienes seleccionaron el trabajo titulado **Uso irrestricto del implante de stents medicados comparados con stents convencionales para el tratamiento de la enfermedad coronaria obstructiva significativa en el ‘mundo real’. Seguimiento clínico y angiográfico tardío**, presentado por los Dres. Juan Simón Muñoz Rodríguez, Francisco Tortoledo R, Leonardo Izaguirre B y Braulio Vargas (37). En esa convocatoria se le otorgó una mención especial (publicación) al trabajo: **Hitos de las ciencias médicas en Venezuela, publicados en la Gaceta Médica de Caracas, 1893-2002**, realizado por el Dr. Luis Alfonso Colmenares Suárez (38).

Para las siguientes convocatorias del premio Vargas el trabajo seleccionado para el 2008 se tituló **La criptococosis: estudio clínico epidemiológico de los pacientes y micológico genotípico de los agentes causales**, presentado por de Dra. Celina Pérez de Salazar (39); para el 2010 al trabajo **Análisis preliminar del cuestionario ‘Potenziani’ para la validación diagnóstica del hipogonadismo de comienzo tardío y su concordancia con los cuestionarios de Heinemann (AMS) y de Morley (ADAM)**, realizado por los Dres. Julio C Potenziani Bigelli, Silvia D Potenziani Pradella, Bernardo Cuomo Auvert y Alejandro Rísquez (40). Y en el certamen de la siguiente convocatoria realizada para el período 2010-2012, hubo dos ganadores: el Dr. Julio César Potenziani Bigelli, con el trabajo titulado: **Ecosonografía prostática endorrectal. Propuesta de Modelo de Estudio y sus alcances en 1500 casos estudiados** y los Drs: José E Cardier, Egidio Romano, Cesar González, Olga Wittig, Dayana Diaz y col. con el trabajo **Regeneración ósea inducida por trasplante de células mesenquimales autólogas en pacientes con pseudo-artrosis** (41). En los dos períodos siguientes (2012-2014 y 2014-2016) no se concedió el premio Vargas.

El trabajo ganador del premio correspondiente a 2018-2020 se tituló **El Yo, el cerebro y el libre**

albedrío, por los Drs. Carlos Rojas Malpica, Miguel Ángel De Lima Salas y Trino Baptista Troconis (42), y para el 2020-2022 el jurado integrado por los Drs. Harry Acquatella, Claudia Blandenier de Suárez y Rafael Apitz Castro seleccionaron para premiación al trabajo titulado **COVID-19 en Venezuela: Características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los primeros casos en Caracas**, realizado por el Dr. Jaime Forero-Peña (43).

En la convocatoria para este premio del período 2022-2024, se presentaron siete trabajos y el Jurado integrado los doctores Lilia Cruz Rodríguez de Montbrun, Andrés Soyano López y Daniel Sánchez Silva seleccionaron al libro titulado **Transformación histórica de la Medicina Venezolana en la transición hacia el siglo XX**, de los Drs. Nicolás Bianco C y Aderito De Sousa (Figuras 4 y 5). En esta oportunidad, el jurado también decidió



Figura 4. A) Acto de entrega del diploma y medalla del premio Vargas 2022-2024 al trabajo titulado Transformación histórica de la Medicina Venezolana en la transición hacia el siglo XX, de los Drs. Aderito De Sousa F y Nicolás Bianco C (†). De izquierda a derecha Drs. Lilia Cruz, tesorera, Victor Rago, rector de la UCV, Isis Nezer, presidenta de la ANM, Cardenal Baltazar Porras y Aderito de Sousa. B) Nicolás Bianco C (†).

otorgar una mención honorífica al trabajo titulado **“Valencia. Su hospital de niños y la Universidad de Carabobo”** elaborado por la Dra. Laddy Casanova de Escalona.

A lo largo del siglo XXI, por dificultades económicas, dejó de entregarse la medalla de oro y el dinero contemplado por la ley. La Junta Directiva de la ANM del período 2022-2024 nombró una Comisión de Becas, Honores y Premios, la cual fue ratificada para el período 2024-2026 con el propósito de realizar una actualización de las normas y procedimientos concernientes a los diversos premios que contempla la institución.

Trascendencia del Premio Vargas

Podemos sostener después de haber hurgado en la historiografía de este certamen, que, sin



Figura 5. Diploma y medalla del Premio Vargas de la ANM. Convocatoria 2022- 2024.

lugar a duda, los principales actores protagónicos son el Dr. José María Vargas como epónimo y el Dr. Luis Razetti, como el apasionado y decidido impulsor de esta iniciativa y cuya convocatoria regular se ha mantenido a lo largo de la evolución histórica de la ANM, como elemento de nuestra identidad científica, académica e institucional. El diploma tiene un gran valor simbólico como reconocimiento a la excelencia del trabajo realizado y como estímulo para la creación intelectual.

CONCLUSIONES

Desde su creación en 1902, el premio Vargas ha sido un certamen contemplado en el marco jurídico institucional de la Ley de creación del Colegio de Médicos de Venezuela de 1902 y las Leyes orgánicas de la Academia Nacional de Medicina de Venezuela de 1904 y 1941, así como también en sus correspondientes Estatutos y Reglamentos.

De acuerdo con el Dr. Razetti, principal promotor, la promulgación de este certamen, estuvo inspirada en materializar la mayor participación posible de todo el gremio en función del progreso médico nacional, convencido del poderoso efecto estimulador de los certámenes científicos para incentivar el progreso intelectual de los médicos venezolanos, a través de un galardón que tuviera el mayor prestigio posible, que compensara los esfuerzos impulsores del desarrollo y perfeccionamiento de la medicina nacional.

Las primeras convocatorias para este concurso no resultaron exitosas, bien por falta de participantes o por falta de méritos de acuerdo con el criterio de los respectivos jurados. Fue a partir de 1918 cuando el premio fue formalmente otorgado. Desde ese momento las convocatorias por parte de la ANM para este certamen son consideradas como uno de los eventos científicos y académicos más notorios y de mayor trayectoria institucional y normatividad jurídica en Venezuela, destinado a estimular y valorar los aportes realizados en las distintas disciplinas médicas nacionales y en el que se otorga un especial reconocimiento al mérito y la excelencia profesional.

REFERENCIAS

1. González Guerra M. Reconocimientos, Homenajes y Premios. Pertinencia y prestancia de la Academia Nacional de Medicina. En: González Guerra M, editor. Reflexiones en su primer Centenario 1904-2004. 00b. Contendo (III-XIV).pdf Google Drive. Caracas: Editorial Ateproca; 2006.p.271-281.
2. Archila R. Luis Razetti o Biografía de la superación. Imprenta Nacional (Venezuela). 1952:1-445.
3. Ley de creación del Colegio de Médicos de Venezuela - 1902. Congreso De Los Estados Unidos De Venezuela. Miércoles 21 de mayo de 1902. En: Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 8.542.
4. Ley Orgánica de creación de la Academia Nacional de Medicina 1904. Congreso de los Estados Unidos de Venezuela. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 9.144. Miércoles 4 de mayo de 1904 <https://academianacionaldemedicina.org/marco-legal/leyes/ley-organica-de-la-academia-nacional-de-medicina-decretada-por-el-congreso-de-los-estados-unidos-de-venezuela-el-7-de-abril-de-1904/>
5. Academia Nacional de Medicina. Sesiones. <https://academianacionaldemedicina.org/category/de-interes/sesiones/>
6. Razetti L. Orígenes de la Academia Nacional de Medicina. Gac Méd Car. 1924;31(7):81-112.
7. Razetti L. Reuniones preparatorias para la instalación del Colegio de Médicos de Venezuela. Gac Méd Car. 1902;9(13):99-104.
8. Razetti L. Carta indicando las dificultades iniciales de la Gaceta Médica de Caracas y ofreciéndola como órgano divulgativo del Colegio de Médicos de Venezuela. Gac Méd Car. 1902;9(14):107-109.
9. Rodríguez Rivero PD. Historia Médica de Venezuela hasta 1900. Caracas: Parra León Hermanos Editores; 1931.
10. Ceferino A. Historia de la Medicina en Venezuela: Cuaderno 17: Figuras médicas del siglo XX. Caracas: Imprenta cilíndrica de la Sociedad Venezolana de Salud Pública. 1967.
11. Rangel R. Etiología de ciertas anemias graves de Venezuela. Reproducido en: Reproducido en Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel (INHRR online). 2006;37(1):24-28.
12. Roche M. Rafael Rangel, ciencia y política en la Venezuela de principio de siglo. 2ª edición. Caracas: Monte Ávila Editores; 1978.
13. Stiles CW. A new species of hookworm (*Uncinaria americana*) parasitic in man. Am Mes. 1902;3:777-778.

14. Razetti L. Obras Completas Tomo IV. Ediciones del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Caracas. 1965:1-784.
15. Razetti L. Convocatoria para el Certamen “Décimo aniversario Gaceta Médica de Caracas”. Gac Méd Car. 1903;10(3):24.
16. Razetti L. Se declara desierto el Certamen al “Premio Vargas”. Gac Méd Car. 1903;10(12):92.
17. Razetti declara desierto el Certamen “Décimo aniversario de la Gaceta Médica de Caracas”. Gac Méd Car. 1903;10(7):49.
18. Razetti L. Primera convocatoria del Premio Vargas, por parte de la Academia Nacional de Medicina 1905. Gac Méd Car. 1905;12(14):115.
19. Razetti L. Se declara desierto el Certamen del premio Vargas de la ANM 1906. Gac Méd Car. 1906;13(12):86-87.
20. Razetti L. Obras Completas Tomo IX, Academia Nacional de Medicina. Caracas: Ediciones del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social; 1975:282.
21. Rangel R. Etiología de ciertas anemias graves de Venezuela. Reproducido en: Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel (INHRR online). 2006;37(1):24-28.
22. Rangel R. La Anquilostomiasis en Venezuela. Reproducido en Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel (INHRR online). 2006;37(1):29-31.
23. Rangel R. Estudios sobre el Anquilostomo duodenal. Reproducido en Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel (INHRR online). 2006;37(1):32-42.
24. Rangel R. La Uncinaria Americana-Stiles. Reproducido en Rev Inst Nac Hig Rafael Rangel. (INHRR online). 2006;37(1):43-45.
25. Razetti L. Se declara desierta la premiación el Certamen del premio Vargas de la ANM 1914. Gac Méd Car. 1914;21(20):212.
26. Sanabria A. Semblanza del doctor Enrique Tejera. Rev Inst Nac Hig. 1994;25:13-14.
27. Razetti L. Convocatoria del Premio Vargas, por parte de la Academia Nacional de Medicina 1918. Gac Méd Car. 1918;25(12):123.
28. Rísquez JR. Apuntes sobre la bilharziosis en Venezuela. Contribución al estudio de su anatomía patológica. Premio Vargas Academia Nacional de Medicina. Gac Méd Car. 1916;7:59.
29. Francisco JM. Dr. Jesús Rafael Rísquez. Sinopsis biográfica. Rev Soc Ven Hist Med. 2015;64(1):93-102.
30. Razetti L. Convocatoria del Premio Vargas, por parte de la Academia Nacional de Medicina 1920. Gac Méd Car. 1920;27(2):16.
31. Razetti L. Convocatoria del Premio Vargas, por parte de la Academia Nacional de Medicina 1922. Gac Méd Car. 1922;29(22):259.
32. Resolución aprobatoria de los Estatutos de la Academia Nacional de Medicina 1925. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 15.575. Viernes 1 de mayo de 1925.
33. Pifano F. La enfermedad de Chagas en el Estado Yaracuy. Gac Méd Car. 1941;48:201-246.
34. Ley Orgánica de la Academia Nacional de Medicina decretada el 15 de Julio de 1941 por el Congreso Nacional de los Estados Unidos de Venezuela. Gaceta Oficial de los Estados Unidos de Venezuela N° 20557. 5 de agosto de 1941. <https://academianacionaldemedicina.org/quienes-somos/leyes/>
35. Briceño-Iragorry L, Plaza Rivas F, Plaza Izquierdo F. Doctores Venezolanos de la Academia Nacional de Medicina. Datos biográficos. 2ª edición. Palabras preliminares a la segunda edición (2013). Academia Nacional de Medicina. Editorial Ateproca C.A., Caracas. 2013:512. ISBN 978-980-415-006-7.
36. Avilán Rovira JM. Premio Vargas. Gac Méd Car. 2007;115(1):1-2.
37. Muñoz Rodríguez JS, Tortoledo-R F, Izaguirre-B L, Vargas B. Uso irrestricto del implante de stents medicados comparados con stents convencionales para el tratamiento de la enfermedad coronaria obstructiva significativa en el ‘mundo real’. Seguimiento clínico y angiográfico tardío. Gac Méd Car. 2007;115(1):29-47.
38. Colmenares LA. Contribución científica de la Gaceta Médica de Caracas (1893-2002). Una aproximación y dos propuestas. Gac Méd Car. 2007;115(2):113-125.
39. Avilán Rovira JM. Vida de la Academia y Notas Bibliográficas. Gac Méd Car. 2008;116(4):350-355.
40. Avilán Rovira JM. Vida de la Academia y Notas Bibliográficas. Gac Méd Car. 2010;118(4):349-355.
41. Avilán Rovira JM. Vida de la Academia y Notas Bibliográficas. Gac Méd Car. 2012;120(3):350-355. 12. Vida Academia (350-355).pdf - Google Drive
42. Rojas Malpica C, De Lima Salas MA, Baptista Troconis T. El Yo, el cerebro y el libre albedrío. Colección Razetti. Volumen XXIV. Caracas: Editorial Ateproca; 2020:13-106. 03. Rojas C (13-106).pdf - Google Drive R
43. Forero-Peña DA, Carrión-Nessi FS, Mendoza-Millán DL, Omaña-Ávila ÓD, Mejía-Bernard MD, Camejo-Ávila NA, et al. First wave of COVID-19 in Venezuela: Epidemiological, clinical, and paraclinical characteristics of first cases. J Med Virol. 2022;94(3):1175-1185.

La Gaceta Médica de Caracas hace 100, 50 y 25 años

The Gaceta Medica de Caracas 100, 50, 25 years ago

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número Sillón XXXI

Hace 100 años: Julio – Septiembre de 1924.

Para iniciar este trimestre de la publicación, encontramos que el número 13 de 1924 se edita el 15 de julio y está dedicado al vigésimo aniversario de la Academia Nacional de Medicina, celebrado en Sesión Extraordinaria realizada el 6 de julio de ese año. Se realiza un repaso de las fechas y acontecimientos más importantes en los primeros 20 años de la corporación. También se realiza un resumen de las memorias Científicas del último bienio con la mención de 72 trabajos presentados. Destacan la conmemoración del Centenario de Louis Pasteur (Figura 1) a quien describen como el más grande y más fecundo sabio. Crean el Premio Pasteur mediante un acuerdo para conferir dos mil bolívares al considerado el mejor trabajo que se presentara con un real y efectivo interés en la medicina y la higiene nacionales, resultando ganador el trabajo del Dr. Ramón Medina Jiménez con su investigación “Lucha antipalúdica, demostración de su posibilidad en Venezuela”, donde expone un plan aplicable en Venezuela. Este premio fue entregado en Sesión Solemne con presencia del Embajador, llamado para la época “Ministro” o representante de Francia en el país, el “Excelentísimo Señor

Chayet”. Como retribución el gobierno de Francia entregó como obsequio a la Academia el día 3 de mayo de 1922 un busto de Pasteur, réplica de la obra del escultor Aronson, el cual fue develado en el Salón de Sesiones (1).



Figura 1. Louis Pasteur (1822- 1895).

En la edición del 31 de julio se encuentra una publicación “La enfermedad de Basedow y otras formas de hipertiroidismo. Su tratamiento radioterápico”. Se inicia con la definición de

las bases de la radioterapia para el momento. Establecen 3 preceptos que incluyen que el efecto de los rayos X es mayor mientras mayor sea la actividad reproductora de la célula, mientras más largo sea su porvenir carioquinético y mientras su morfología y funciones sean menos fijas. Describen los efectos sobre la tiroides de los rayos X que ejemplarizan Zimmern, Bates y Duas que incluyen la desaparición del epitelio glandular, quedando solo el estroma y material coloide. Esto supone disminución de la producción tiroidea y llevarla hasta su supresión. Concluyen que las respuestas serán más efectivas cuanto más agudo sea el cuadro de la patología hiperfuncionante, estableciendo que en la patología crónica se discute la cirugía, no así en casos cuya expresión de hipertiroidismo esta precedido de un bocio antiguo. Recordemos que Karl Adolph von Basedow (Figura 2) fue un médico alemán quien realizó la primera descripción de los síntomas de la enfermedad de la tiroides caracterizada por una hiperfunción de la glándula, la cual en la actualidad se conoce como enfermedad de Graves-Basedow, uniendo su nombre al del cirujano irlandés Robert James



Figura 2. Karl Adolph von Basedow (1799-1854).

Graves. Este eminente médico realizó variables aportes a la medicina con más de 60 publicaciones. La mayoría de sus obras científicas las dedicó a temas relacionados con la cirugía, medicina interna, ginecología y obstetricia. Además hizo observaciones sobre los efectos tóxicos para la salud de vapores que pueden emanar pinturas con contenido de arsénico (2).

El 15 de agosto de 1924 se revisa en el número 15 de Gaceta Médica de Caracas, un trabajo sobre “Alcance e importancia del examen radiográfico en el diagnóstico de la coleditiasis”. Se analiza que la visibilidad de un cuerpo a los rayos depende de su densidad o su peso atómico. Se menciona el contenido de calcio y de los tejidos periféricos a la vesícula. Un aspecto importante a considerar es diferenciar entre los cálculos de la vesícula y aquellos de las vías urinarias, cuyo diagnóstico diferencial se basa en las proyecciones cónicas, que por consiguientes de ser vesiculares y la radiografía se toma con la placa sobre el vientre, estos deben aparecer mucho más pequeños y más nítidos que si se tomaran con la placa sobre el dorso, debido a que la vesícula queda más cerca de la pared anterior del abdomen que de la pared posterior. Esta demostración radiológica es lo que se conoce como Signo de Beclere.

Generalmente el número de cálculos visibles es menor que el que contiene la vesícula, obteniéndose imágenes de unos pocos en comparación de las piezas obtenidas tras la cirugía. Estas definiciones para 1924 son realmente reveladoras del alcance del uso de la radiología con fines de precisión diagnóstica. Debemos recordar que fue el físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen (Figura 3) quien descubrió los rayos X en 1895, cuando experimentaba con los tubos llamados de Hittorff-Crookes y la bobina de Ruhmkorff, esto para investigar la fluorescencia violeta que producían los rayos catódicos. En su experimento cubrió el tubo con un cartón negro para eliminar la luz visible, observó un débil resplandor amarillo-verdoso proveniente de una pantalla con una capa de platino-cianuro de bario, la cual desaparecía al apagar el tubo. Estableció que estos rayos generaban una radiación muy penetrante, pero invisible, que podían atravesar paredes espesas de papel e incluso metales poco densos. También utilizó placas fotográficas para demostrar que los objetos podían ser transparentes a los rayos X y que dependían de su espesor.

Para comprobarlo también realizó lo que sería la primera radiografía humana, utilizando la mano de su esposa (3).



Figura 3. Dr. Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923).

El 31 de agosto se publica la edición correspondiente a la segunda quincena de ese mes. Se presenta una discusión por parte del Dr. Luis Razetti (Figura 4) relacionada a la Insuficiencia Hepática. Manifiesta que se hace un uso abusivo del diagnóstico de esta patología y por consecuencia de las terapias disponibles, sobre todo el llamado extracto hepático de Chaix. Reitera que los criterios de Insuficiencia hepática pasan primero por establecer el daño funcional del hígado y cuando aparecen los signos clínicos es porque gran parte del parénquima hepático ya ha sido afectado. Dice que ninguno de los pacientes que le han referido por Insuficiencia hepática ni siquiera tienen examen de orina. Describe que se requiere investigar la azoemia, los niveles de bilirrubina, la lipasa y el fibrinógeno. Es importante la presencia en orina del urobilinógeno y la urobilina (4).



Figura 4. Dr. Luis Razetti (1862-1932).

En el número 17 de 1924 se lee sobre el “Tratamiento de la Lepra por la *Bixi Orellana*, llamado “onoto” en Venezuela”. Se describe el resultado que ha obtenido el Dr. Aniseto Montero, director del Asilo Nacional de Leprosos de Costa Rica, con la aplicación del aceite de las semillas de achiote u onoto (*Bixa Orellana*), familia de las bixáceas. Esto lo demuestra en un interesante trabajo publicado en la Revista Stadium, órgano de la Asociación de Estudiantes de la Universidad de Guatemala. De acuerdo con su estudio, esta planta es como la hermana mayor de la *Toraktógenos krusii* que se conoce como Chaulmoogra, el cual es un árbol de la India, que el leprólogo estadounidense Victor George Heiser (Figura 5) utilizó bajo propiedades curativas unido al alcanfor y la resorcina, aplicado tópicamente sobre las lesiones. A partir de la Chaulmoogra se han realizado otras formulaciones como adición de soda, éteres etílicos, entre otros. El uso del achiote se hace alternativo por el precio internacional de la Chaulmoogra. La aplicación del achiote se ha realizado utilizando una mezcla con aceite de almendras como vehículo, el cual no es doloroso, ni tóxico y tiene fácil asimilación. Concluye el Dr. Montero que los ésteres etílicos de la *Bixa Orellana* son una extraordinaria formulación para la lepra y asegura que tanto en los exámenes bacterioscópicos como en la evolución clínica de las lesiones se evidencia su efecto positivo (5).



Figura 5. Dr. Victor George Heiser (1873-1972).

Para cerrar este trimestre el 30 de septiembre se edita el número 18 abriendo con la reseña de un trabajo sobre “Un caso de diabetes infantil tratado por la Insulina”. Describen que la eliminación de azúcar en los niños se ha determinado mucho más frecuentemente a partir de los estudios de orina. Se describe igualmente la lactosuria en la lactancia y la glicosuria intermitente tras el consumo de carbohidratos. Otro elemento clínico es lo que denominan “diabetes azucarada”. Esta última patología que aparece entre los 7 y 12 años. Presentan el caso de una niña de 7 años y medio quien mostró un estado clínico estable hasta luego de los 4 años, cuando comenzó a presentar poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida progresiva de peso, cansancio, palidez, claudicación de la marcha y sueño intranquilo. La glicemia fue de 27 gramos por mil. En el seguimiento, a pesar de la aplicación de regímenes dietéticos, terapia con vino de Pesqui, bicarbonato de sodio, entre otras alternativas de terapias que se usaban en la época, su evolución fue tórpida con deterioro progresivo. Dado su estado de acidosis se impuso la aplicación de Insulina, iniciando con 10 unidades diarias junto con una dieta de 368 calorías. Luego subieron a 20 unidades y posteriormente a 40 unidades. Se observó una semana después el descenso de la glicosuria y un progresivo aumento de peso corporal con

una dieta basal de 780 calorías por día y dos aplicaciones de insulina. El aumento de peso fue un extraordinario indicativo de mejoría, reportando una ganancia de 6 kilogramos en seis meses. El informe de este caso determina una frontera histórica para la consideración de la utilización de terapia insulínica en pacientes pediátricos, además del reconocimiento que la manifestación infantil de esta patología define aspectos clínicos que comprometen la vida de los pacientes en estas edades vulnerables (6).

Hace 50 años: Julio – Septiembre 1974

En 1974 se publican en el trimestre julio-septiembre los números 7, 8 y 9 del año LXXXII de la Gaceta Médica de Caracas. Se lee un trabajo del Dr. Alberto J. Jacir (Figura 6) intitulado “Los accidentes de tránsito terrestre como problema de salud pública”. Estos accidentes muestran una curva ascendente entre las causas de mortalidad y discapacidad de los venezolanos. Mundialmente para la fecha establece que mueren 1 000 personas diariamente de acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud. En Venezuela las muertes por accidente de tránsito ocuparon el quinto lugar para 1972 y el cuarto lugar para 1973, y de acuerdo al grupo etario, entre los 15 y 24 años y de los 25 a 44 años, estos accidentes representan el primer lugar de mortalidad general, siendo el segmento poblacional de mayor actividad económica. Se describe que en el año 1904 se importó el primer vehículo en Venezuela y en 1912 se establece el primer servicio público de autobuses en Caracas, siendo el arrollamiento del Dr. José Gregorio Hernández el primer accidente de tránsito que se tenga registro, hecho acaecido en 1919 en una calle de la Parroquia La Pastora de Caracas. En el mundo los primeros accidentes de tránsito registrados ocurrieron, uno en Estados Unidos en 1894 y dos en Reino Unido en 1896. Más allá de las campañas de educación vial por parte del estado, es fundamental el factor humano que sea consciente de su papel, sometiéndose a exámenes o chequeos anuales para detectar elementos clínicos condicionantes a un estado de vulnerabilidad, más que por impericia por limitantes físicas inherentes a sus sentidos de activación biológica. Otros aspectos a considerar son la siniestralidad del parque automotor y el papel de los peatones en el escenario de los

accidentes. Se plantean una serie de medidas para la prevención y control de accidentes, basados en el papel del estado a partir de sus autoridades sanitarias con la participación de los profesionales de la salud y organizaciones no gubernamentales (7).



Figura 6. Dr. Alberto J. Jacir.

Hace 25 años: Julio – Septiembre 1999

En el tercer trimestre de 1999 se publica el número 3 de la Gaceta Médica de Caracas, donde encontramos uno de sus editoriales bajo la autoría del Dr. Felipe Martín Piñate (Figura 7), actual Vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina, descrito como “Extremos en Tuberculosis”. Se hace una caracterización de la patología, indicando que en la antigüedad recibió los calificativos más despreciables. En Egipto fue considerada como una de las siete plagas descritas en el antiguo testamento. Babilonia la consideró la reina de las enfermedades. Europa denominó a la tuberculosis como la peste blanca, lo cual llevó a realizar incineración de los enseres personales de los pacientes afectados. En lo contemporáneo se destaca que tras la aparición del VIH/SIDA y su combinación con la tuberculosis, se multiplicaron los casos con extremas complicaciones. En la

ciudad de Nueva York se detenían a los pacientes detectados con tuberculosis para hacer estudios diagnósticos de VIH/SIDA, con detección de casi 4 mil casos en un corto período de tiempo, triplicando los casos observados en 15 años. La política sanitaria puso en la mira a los indigentes, alcohólicos, y usuarios de drogas inhaladas y endovenosas. Destacan que para la época se mantiene la vigilancia epidemiológica oportuna de los casos de tuberculosis. Considerando los tiempos actuales, observamos que al haberse controlado el estado epidémico del VIH/SIDA por la aplicación de terapias antiretrovirales, la tuberculosis ha reaparecido con fuerza en los países que como el nuestro han presentado crisis sociales importantes con elevadas cifras de desnutrición y vulnerabilidad de los servicios sanitarios (8).



Figura 7. Dr. Felipe Martín Piñate.

REFERENCIAS

1. Gaceta Médica de Caracas. 1924;31(13):193-208.
2. Gaceta Médica de Caracas. 1924;31(14):209-224.
3. Gaceta Médica de Caracas. 1923;31(15):225-240.
4. Gaceta Médica de Caracas. 1923;31(16):241-256.
5. Gaceta Médica de Caracas. 1923;31(17):257-272.
6. Gaceta Médica de Caracas. 1923;31(18):273-288.
7. Gaceta Médica de Caracas. 1974;2(7,8,9):300-467.
8. Gaceta Médica de Caracas. 1999;107(3):301-450.

Vida de la Academia, Resúmenes de los trabajos presentados y Notas Bibliográficas

Life of the Academy, Summary of the papers presented
and the Bibliographic Notes

Enrique Santiago López-Loyo

Individuo de Número, Sillón XXXI

VIDA DE LA ACADEMIA

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN DEL DR. ISRAEL MONTESDEOCA PARA OCUPAR EL SILLÓN XXXV COMO INDIVIDUO DE NÚMERO

En Sesión Extraordinaria del jueves 20 de junio de 2024 se presentó el Trabajo de Incorporación del Dr. Israel Montesdeoca (Figura 1) para ocupar el Sillón XXXV de Individuo de Número, intitulado “La soledad y la enfermedad: enigmas inseparables de la reflexión existencial humana”. Para iniciar el acto el Secretario anunció que se ha completado el cuórum de Individuos de Número tanto en el Salón de Sesiones como en la sala virtual de la plataforma Zoom. Seguidamente el Presidente dio las palabras de bienvenida a la sesión. Seguidamente el recipiendario fue invitado y escoltado al Podio del Salón de Sesiones desde donde inició la presentación de su Trabajo de Incorporación.

ORCID: 0000-0002-3455-5894

En su disertación establece que la soledad, es el tema de fondo de este ensayo y motivo para hacer algunas consideraciones sobre este evento mental-corporal, y que pudieran en nuestra exposición, describir la importancia vital y existencial que tiene tanto para una persona sana o como aquella, en la cual esa discrasia, se considera como un problema de salud.

El concepto de consciencia va más allá de lo presente, es hacer todo y solo en el mundo; es una soledad que expresa el conflicto entre el portador de ella y su alrededor, según Jung. En la conciencia se ve la realidad de lo psíquico, con percepción de lo más inmediato y es descriptivo. La inconsciencia tiene a la represión y la latencia multifactorial existente, como sus insoslayables características según Freud.

La inconsciencia es lo imperceptible y lo desconocido y no podemos reconocer los diferentes eventos vitales que suceden cotidianamente, con poco o ningún conocimiento del “sí mismo” y del “yo”, a diferencia del consciente donde sucede siempre un comienzo, un intermedio y un final.

Describe que en la Soledad Existencial Consciente (SEC), su esencia es ser un sentimiento y la persona que lo posee, no desea con precisión ser entendido o escuchado y con

lo cual le es difícil voluntariamente expresar su dispersión mental y corporal por sentirse auto aislado, aun con o sin la presencia de otros. La persona con SEC, siente su sufrimiento, pero tiene incapacidad mental de comunicarlo. El problema es perenne y le impide su inclusión social, con aislamiento intrapersonal y pérdida del sentido de la vida. Las personas se comportan impenetrables y aparentan ser normales, lo cual es evidente en un alto porcentaje.

Desde el punto de vista de intervención, para disminuir la Soledad como disturbio de la salud corpo-mental, se hacen intentos por el profesional especializado de incorporar al individuo al mundo ambiental. Se hace en la práctica desde el año 1900 hasta el presente y una importante vía han sido, los grupos sociales y sus líderes. Es indispensable anotar que el solitario, está protegido por el mismo, por un manto de problemas psico-somáticos indivisibles que hacen transformarlo en una individualización y para poder hacer intervención, como toda alteración de salud, es indispensable reconocer la causa y los riesgos.

Los fármacos tienen pocas indicaciones, excepto en el tratamiento de las co-morbilidades que le acompañan. Los organismos de salud no les dan cabida a otras organizaciones para aumentar la comunicación y la educación en las poblaciones e individualización de la conducta a seguir.

Finalmente concluye que si la Soledad es un conjunto de sentimientos, que todos tenemos en forma normal o anormal; desde el nacimiento hasta la muerte, debemos los profesionales médicos y psicólogos hacer el diagnóstico del disturbio corpo-mental existente, para evitar tanto el autodaño, como de otros, a través de las intervenciones recomendadas. Hay que recordar que la Soledad Existencial Consciente (SEC) es única, inalterable, indescifrable, inmodificable, es el “sí mismo” y “el yo” y es el fundamento esencial de la estructura de la personalidad.

A continuación, se realizó el Juicio Crítico a cargo de la Académica Dra. Miriam del Valle Marcano Torres (Figura 2), Individuo de Número, Sillón XXXIII.

Inició manifestando que el abordaje del contenido científico del presente trabajo ha



Figura 1. Dr. Israel Montesdeoca.

sido realizado desde un claro concepto de multidisciplinariedad, puesto que el autor ha recurrido a una fusión de diversos saberes, en el espacio común de varias disciplinas, cada una de las cuales preserva sus métodos y conjeturas, sin producir modificaciones que conduzcan al surgimiento de otra disciplina, abordando diversos conocimientos, en el mismo espacio temporal en el curso de la investigación. Describió que se ha recurrido a la interpretación de una misma área temática a través de la convergencia de más de dos disciplinas en una investigación o estudio, sin que cada una de ellas abandone la caracterización y metodología que les son propias, contribuyendo entonces a la comprensión de fenómenos particulares de la naturaleza y condiciones de la vida humana, considerando que la realidad se encuentra inmersa en el territorio de la complejidad, integrado por fenómenos de diversa índole que usualmente exigen el concurso de varias materias científicas para su adecuado análisis, particularmente, cuando nos adentramos en procesos mentales que contienen constituyentes de orden simbólico, ideas y conceptos en su construcción e interpretación.

La Soledad como experiencia subjetiva, incluye un sentimiento de melancolía en el ser humano que usualmente se acompaña de un comportamiento de aislamiento social, que acentúa la experiencia de pena, independientemente de la causa que la haya originado y termina por conducir a la persona que la experimenta a una condición de

vulnerabilidad, fragilidad y debilidad manifiesta, que además desencadena una serie de respuestas corporales como mecanismos que buscan recuperar la homeostasis corporal, pero que son beneficiosos hasta cierto límite, superado el cual se convierten en verdaderos generadores de enfermedad por activar un conjunto de respuestas inflamatorias relacionadas con la aparición de enfermedades de diversa índole, incluyendo afecciones cardiovasculares, neoplásicas, alteraciones cognitivas y neurológicas varias, entre otras como muy bien queda asentado en el trabajo de investigación sobre la soledad, presentado por el Dr. Montesdeoca.

El presente trabajo aborda el tema de la soledad y su relación con la enfermedad, desde la aplicación de la teoría del conocimiento o epistemología en búsqueda de las circunstancias históricas, psicológicas, sociológicas, filosóficas, antropológicas y neurocientíficas que nos conduzcan al discernimiento científico, para la adecuada interiorización cognitiva acerca de este fenómeno de tan elevada connotación humana, de tanta significación en el devenir del hombre y con tanta implicación en la orientación, distinción y fomento de la investigación en un área tan compleja del comportamiento, como llega a ser el aislamiento de otros seres humanos y las implicaciones que este fenómeno pueda tener en sentido positivo o negativo, en las acciones creativas o destructivas de la persona, en forma individual o bien en forma colectiva y antropo-social. En este contexto, la presente investigación abre un camino absolutamente transitable en el tiempo y espacio para el conocimiento en profundidad y extensión de un fenómeno humano en creciente presentación y ocurrencia, de consecuencias impredecibles en el devenir de un mundo vertiginoso en sus cambios y apreciaciones, la mayoría de las veces desligado de las consideraciones humanas requeridas para el abordaje antropocéntrico de una condición compleja y multicausal, como lo es la soledad.

El autor presenta una serie de recomendaciones de orden psicosocial preventivo, destinados a la evitación de los conflictos existenciales y orgánicos relacionados a la aparición de la Soledad, como fenómeno intrínseco asociado al recorrer experiencial del ser humano, resaltando la importancia de la búsqueda de la asistencia correspondiente, al detectar su aparición. Como

conclusión, destaca la necesidad de que los profesionales médicos y psicólogos hagamos el diagnóstico del disturbo corpo-mental existente, para evitar tanto el autodaño, como de otros, a través de las intervenciones recomendadas.



Figura 2. Dra. Mirian del Valle Marcano Torres.

JURAMENTACIÓN Y DISCURSO DE INCORPORACIÓN DEL DR. ISRAEL MONTESDEOCA PARA OCUPAR EL SILLÓN XXXV COMO INDIVIDUO DE NÚMERO

En Sesión Solemne celebrada en el Paraninfo del Palacio de Las Academias el jueves 27 de junio de 2024 se procedió a Juramentación y Discurso de Incorporación del Dr. Israel Montes de Oca (Figura 3) para ocupar el sillón XXXV como Individuo de Número. Para iniciar el protocolo se procedió a realizar desde el pasillo de entrada de la Academia Nacional de Medicina, la Marcha Académica encabezada por el recipiendario acompañando a la Junta Directiva y al Cuerpo de Académicos, la cual culminó con su entrada al Paraninfo del Palacio de la Academias.

El Secretario informó que había cuórum para iniciar el acto y leyó el orden del día. El señor Presidente inició la Sesión y designó a dos Individuos de Número para que acompañaran

al Dr. Israel Montes de Oca al pódium, a fin de realizar su Juramentación y entrega del Diploma que le acredita como Individuo de Número Sillón XXXV. Seguidamente fue acompañado para pronunciar su Discurso de Incorporación desde el Púlpito de Santo Tomás.

En su discurso destacó: “estoy imbuido en la inmensidad de mi profesión por ser médico y con el regocijo de ejercer la medicina interna, la especialidad que me ha permitido obtener logros dentro de la educación médica y al ejercicio de la más humana de las profesiones y haber realizado investigación clínica, siempre dirigida al beneficio de las personas con específicas enfermedades. La fecha de hoy es de gran significado para mí, no puedo sino hacer real mi expresión de agradecimiento eterno; en primer lugar, a mi familia original formada por mi madre Esther de Montesdeoca. Mi padre Miguel Ángel Montesdeoca ya fallecidos y de mi hermana Lastenia Montesdeoca; quienes con intenso esfuerzo y trabajo hicieron posible mi graduación de médico; sin olvidar con la mayor fuerza de mi alma a mi familia Daggert, a la cual pertenezco y quienes en momentos difíciles me acogieron en su hogar durante mi bachillerato, igualmente a la familia Marcano; quienes a través de mi colega Raúl Marcano; hicieron posible de continuar mis estudios médicos tanto en la Universidad de Los Andes y la Universidad Central, por las limitaciones económicas del momento, y otra contribución humana que debe ser recordada y desinteresada ayuda de un gran caroreño Ramón Herrera Zubillaga”.

Continuó su discurso: “Mi inclinación hacia la medicina interna, nació cuando el Dr. Carlos Zapata, eximio internista de Barquisimeto, me invitó aun siendo bachiller, para presenciar el prefulgente acto médico que realizaba en cada persona, lo cual me impactó primero para seleccionar la medicina como profesión y la decisión posterior de hacer la especialidad de todos los tiempos, como es la medicina interna mi dedicación a la docencia y académica, se debe exclusivamente al Dr. Antonio Sanabria, prolífico sabio de la medicina, quien por una decisión personal, pidió mi incorporación a la Catedra (Medicina II); donde con su apoyo, constituyó los cimientos de mi pasión por la docencia y la investigación clínica, ejercida por años y con frutos en la formación de varias

generaciones. En 1971 y por estímulos y ayuda de mis inolvidables asesores y con plenitud de sabiduría los profesores Felix Pifano y Alberto Maekelt hicieron posible la elaboración de mi tesis doctoral. Y de los socráticos profesores que impregnaron, con un trasfondo filosófico mi formación de médico internista y que son paradigmas de la especialidad y con sus legados para siempre como son Henrique Benaim Pinto, Augusto León, Otto Lima Gomes y José Ignacio Baldo. Después de este relato cuasi biográfico; pero que tiene como objetivo y motivo hacer justos reconocimientos y con la observación que se dejaron de mencionar nombres”.

Al terminar este discurso fue conducido a su asiento protocolar de donde fue retirada la cinta tricolor, significando la llegada del nuevo ocupante del Sillón XXXV.



Figura 3. Dr. Israel Montesdeoca.

Seguidamente el Discurso de Bienvenida fue pronunciado por el Académico Dr. Eduardo Morales Briceño (Figura 4) quien inició su ponencia diciendo: “Es para mí muy honroso y placentero el dirigirme a tan distinguido auditorio

en este histórico y majestuoso paraninfo del Palacio de las Academias, y desde este sublime Púlpito de Santo Tomás, para dar cumplimiento a dos compromisos ineludibles, en primer lugar, el mandato de la Junta Directiva de darle la bienvenida de rigor al Dr. Israel Montesdeoca, quien es un ilustre representante en el campo de la Medicina Interna en nuestro país. En segundo lugar, el privilegio que me ha sido concedido de cumplir con esta honrosa y muy grata misión, de dar dicha bienvenida a un gran maestro y mejor amigo el Dr. Montesdeoca, en la ocasión de su incorporación como Individuo de Número, Sillón XXXV de la ilustre Academia Nacional de Medicina, precedido por los ilustres académicos Drs. Narciso López Camacho (1849-1912) uno de los 35 fundadores de esta prestigiosa institución, Hermógenes Rivero Saldivia (1863-1948), Julio de Armas Mirabal (1908-1990), Alfredo Planchart Manrique (1921-2013) e Italo Marsiglia Gaudio (1934-2022) todos ellos dotados de grandes credenciales profesionales, morales y humanas, así como de grandes logros académicos, científicos, médicos y sociales, una verdadera invitación a la emulación y reconocimiento. Vaya a su predecesor el Dr. Italo Marsiglia, nuestro mayor recuerdo, afecto y admiración, quien siempre estará en nuestra memoria y nuestro corazón”.

Más adelante realizó una reseña de la evolución familiar y profesional del recipiendario: “Llega el Dr. Montesdeoca, a su incorporación precedido de innumerables credenciales y méritos que a lo largo de su extensa y productiva vida profesional lo han hecho merecedor de tan alta distinción. Lo acompañan en este acto sus familiares inmediatos, en especial su hermana, a quienes quiero expresarles mis más sinceras felicitaciones y solidarizarme en el regocijo que les embarga. Nace el Dr. Montesdeoca el 11 de octubre de 1933, en Altagracia de Orituco (Edo. Guárico), fueron sus padres, Doña Esther Dagger de Montesdeoca, de oficios del hogar, y Miguel Ángel Montesdeoca, comerciante, de los cuales nacieron tres hijos, 2 varones y 1 hembra (Rafael, Israel y Lastenia), siendo él el intermedio, ocurriendo a muy temprana edad el fallecimiento doloroso de su hermano a los 3 años de edad.

Su infancia fue bastante pobre, su madre hacía comida para vender y su padre hacía varios trabajos, los cuales cambiaba para aumentar

sus ingresos. Desde los 9 años trabajó como recogedor de platos y de basura en un restaurant, y a pesar de eso, iba a la primaria, ayudando posteriormente a su padre en los distintos trabajos, pero sin descuidar su formación.

Su educación fue distribuida en varios sitios, la primaria la realizó en San Felipe (Edo. Yaracuy) en la Escuela Nicaragua, donde recibió Diploma de Mérito. La secundaria la hizo en Barquisimeto (Edo. Lara) en el Liceo Lisandro Alvarado, pero realizó el 4° y 5° años en el Liceo Fermín Toro en Caracas (1951-1953) gracias a la ayuda y acogida de sus familiares allegados, la familia Dagger. Se graduó de Bachiller, y realiza sus primeros dos años de carrera en la Universidad de Los Andes en Mérida, continuando posteriormente en la Universidad Central de Venezuela, gracias a la generosidad y bonhomía del Dr. Raúl Marcano, quien lo mantenía y lo ayudó hasta el final de su carrera, pero a su joven edad y madurez no descuidó el aspecto económico y de manutención, habiendo ejercido de maestro en el Instituto Mosquera de Barquisimeto y más tarde estando en la Universidad trabajó como vendedor de boletos en el Hipódromo Nacional, y su compañero también en estas lides fue el Dr. Harry Acquatella. Esto le permitió ayudar económicamente a su papá, y gracias a la familia Dagger (su tío) quienes lo albergaron durante los primeros tres años de su carrera, y con el apoyo adicional de primos y demás familiares, posteriormente pudo junto a sus padres y hermana vivir en su propio domicilio en San Agustín Del Sur en Caracas.

Inicia su actividad docente en 1967 hasta 1993 en que fue jubilado, pero persiste en su actividad en la actualidad como Docente Consultante. Alcanzó a través de los años, todo el escalafón universitario hasta el de Profesor Titular de la Cátedra en el Servicio de Medicina 2 en el Hospital Universitario, gracias a la decisión generosa del Dr. Antonio Sanabria, Jefe de Cátedra para entonces en sus inicios”.

Describió que inicialmente se dedicó a la oncología con formación en Estados Unidos, y posteriormente decidió poner toda su voluntad profesional en la Medicina interna. Fue Director de la Comisión de Posgrado de Medicina (1991-1993) y posteriormente ha sido Miembro de la Comisión de Maestría y Doctorado hasta la actualidad, donde ha sido Asesor y Tutor

de varias Tesis de Grado (TEI) y Asesor de varias de Doctorado, entre ellas la mía, siempre acompañado de una actitud generosa, solidaria, y el mayor deseo por el éxito de sus alumnos y representados.

En el 2018, recibió el Premio “Alma Mater” de la Universidad Central de Venezuela, ha sido Padrino de Promoción de varias generaciones de jóvenes internistas, y manifiesta que su principal interés como docente ha sido el hacer de los estudiantes mejores profesionales, mejores personas y mejores ciudadanos.

“Para concluir tengo el gran honor de dirigirme y a la vez solicitar a la Junta Directiva de la Academia Nacional de Medicina que se le conceda en el nombre de nuestra institución y en el mío propio la más cordial bienvenida al “Master” Israel Montesdeoca en la seguridad como ya lo ha hecho en sus participaciones de que se convertirá en un adalid del progreso de nuestra centenaria academia”.



Figura 4. Dr. Eduardo Morales Briceño.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO DE INCORPORACIÓN DEL DR. JOSÉ LUIS CEVALLOS GONZALEZ PARA OCUPAR EL SILLÓN XXIX COMO INDIVIDUO DE NÚMERO

En Sesión Extraordinaria del jueves 11 de julio de 2024 se presentó el Trabajo de Incorporación del Dr. José Luis Cevallos González (Figura 5) para ocupar el Sillón XXIX de Individuo de Número, intitulado “Médicos, laboratorio y bioanalistas, Profesionales y actividades que se complementan”. Previamente el Presidente pronunció unas palabras de bienvenida a la sesión y el Secretario hizo verificación del cuórum. El recipiendario fue invitado al Podio del Salón de Sesiones desde donde inició la presentación de su Trabajo Incorporación.

Aseguró que, su motivación fue que hizo iniciación personal en Laboratorio e Investigación por el Hermano Ginés de La Salle, durante el Bachillerato. Realizó formación en algunas técnicas de Bioquímica Analítica en el Laboratorio de Bioquímica del IVIC y en técnicas analíticas hormonales novedosas en el Hospital General de Massachusetts, Boston.

Continuó diciendo que la formación en Medicina Interna (UCV), y Endocrinología (HU), lo calificaron para dirigir el “Laboratorio de Investigaciones Clínicas” de la Escuela de Medicina Luis Razetti de la UCV, con un equipo de Bioanalistas, Químicos, Biólogos y Farmacéuticos, por casi 50 años, realizando actividades de Investigación, Docencia y Asistencia, en el área endocrina y metabólica; relacionadas con las Enfermedades por deficiencia de yodo en nuestros Andes, y en la etnia Yanomami, auspiciado por el Instituto Nacional de Nutrición, y por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Organización Mundial de la Salud (OMS), Unicef, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD).

Manifestó que el Análisis como Método en Medicina, define a la Medicina como ciencia natural, fenoménica y epistemológica, según Juan David García Baca (1901-1992), se fundamenta en el Método analítico, definido por Francis Bacon (1561-1626). Destacando la historia del

Bioanálisis en el país, dice que se describe la evolución de la profesión del Bioanálisis, en sus etapas preuniversitaria y universitaria, y se citan sus más conspicuos representantes e instituciones en escala nacional y local de Caracas, seguido de la consolidación de la profesión de Bioanalista, distinta a la del médico que hace Laboratorio.

Recuerda la Ley del Ejercicio del Bioanálisis en Venezuela y transcribe la Ley del ejercicio del Bioanálisis del año 1977. Dijo que la bivalencia clínico-analista, es un Binomio en extinción porque salvo los hematólogos e inmunólogos, ningún clínico realiza en la actualidad actividades de laboratorio. Citó a la encuesta “Piloto” sobre la relación M-BA/ BA-M donde se le pregunta a ambos profesionales con cuanta frecuencia se comunican, a los efectos de implementar, mejorar o practicar nuevas técnicas analíticas, o indagar sobre resultados cuestionables. En la interpretación de la encuesta se evidencia la muy escasa, por no decir ausente, relación existente entre estos dos profesionales.

Consideró que los factores de error en el Laboratorio Clínico se señalan algunos, a menudo desconocidos por el clínico y por el bioanalista, que pueden alterar los resultados finales.

En los Bioanálisis del presente y del futuro se mencionan las técnicas actuales y las ya existentes en otras latitudes. Concluye y recomienda



Figura 5. Dr. José Luis Cevallos González.

que, desde el pregrado, se debe relacionar al Bioanalista con la clínica, y al médico con el bioanálisis.

Seguidamente se procedió al Juicio Crítico presentado por el Académico Dr. Rafael Apitz Castro (Figura 6), Individuo de Número, Sillón XXXVIII.

Manifestó que “El trabajo que nos ha presentado José Luis Cevallos tiene, como han escuchado, una detallada sección histórica donde hace un recuento de prácticamente todos los profesionales, mayoritariamente médicos, que de una u otra forma se han desempeñado en el quehacer del laboratorio médico analítico. Él rastrea meticulosamente la evolución del campo desde sus humildes comienzos a principios del siglo XX hasta su estado actual como un componente sofisticado y esencial de la atención médica moderna. Su trabajo es particularmente valioso por documentar los aportes de los profesionales de laboratorio venezolanos, quienes han logrado avances significativos en el campo. Además de su repaso histórico, el Dr. Cevallos también analiza el estado actual de la medicina de laboratorio en Venezuela. Señala que ha habido un crecimiento notable en el número de profesionales e instalaciones de laboratorio en los últimos años. Sin embargo, también identifica algunos desafíos, que enfrenta el área, como la escasez de personal capacitado y el acceso limitado a nuevas tecnologías. Continúa con una descripción de las funciones y tareas que realizan los profesionales que se han formado académicamente en lo que ahora se denomina Bioanálisis, carrera universitaria formal y con identidad propia”.

“Acertadamente sugiere que en general, los médicos tratantes no mantienen estrecha relación profesional con el Bioanalista y muchas veces ni siquiera lo conocen. En relativamente pocas instancias, cuando ordenan un determinado examen de laboratorio en la práctica privada, le sugieren al paciente donde realizarlo, generalmente en la misma clínica donde trabaja el médico. Aun así, repito, rara vez tienen contacto académico con el bioanalista”.

Describe que la presentación del Dr. Cevallos concluye con un llamado a la acción. Nos insta a seguir invirtiendo en el desarrollo de la medicina de laboratorio en Venezuela. También enfatiza la

importancia de la colaboración entre médicos y bioanalistas. Esta colaboración es esencial para la mejora continua de la atención al paciente en Venezuela.

“Por lo antes expuesto, estoy totalmente de acuerdo con la recomendación del Dr. Cevallos de una mayor colaboración entre médicos y bioanalistas. Esta colaboración mejoraría la atención al paciente de varias maneras. En primer lugar, garantizaría que los médicos comprendan mejor el papel de las pruebas de laboratorio en el diagnóstico y el tratamiento. En segundo lugar, permitiría a los bioanalistas aportar más información a la selección e interpretación de las pruebas de laboratorio. En tercer lugar, fomentaría el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento que combinen la experiencia de médicos y bioanalistas. En este sentido, los laboratoristas deben abogar por una adecuada utilización de la prueba y comunicarse con los médicos cuando consideren que las pruebas se han ordenado de forma inapropiada. Las pruebas de laboratorio inadecuadas pueden potencialmente conducir a malestar adicional para el paciente, resultados falsos positivos que pueden llevar a pruebas e intervenciones innecesarias o incluso, diagnósticos erróneos y mayores costes para el paciente.

Es de hacer notar que, en Venezuela, a diferencia de muchos otros países, exámenes de laboratorio pueden ser solicitados por cualquier persona, en cualquier laboratorio especializado, sin necesidad de una orden médica. En muchos casos, algún familiar o amigo es quien recoge los resultados analíticos y el último que los ve es el médico tratante, si es que llegan a sus manos. Probablemente el siguiente paso es la auto medicación”.

Concluye que: “Por todo lo expuesto, considero que la presentación del Dr. Cevallos es un valioso aporte para nuestra comprensión de la historia y estado actual de la medicina de laboratorio en Venezuela. Su trabajo destaca la importancia de este campo y exige una inversión y colaboración continuas. Confío en que el futuro de la medicina de laboratorio en Venezuela será brillante gracias a las contribuciones del Dr. Cevallos y muchos otros profesionales dedicados que están trabajando para avanzar en este campo”.



Figura 6 . Dr. Rafael Apitz Castro.

JURAMENTACIÓN Y DISCURSO DE INCORPORACIÓN DEL DR. JOSÉ LUIS CEVALLOS GONZALEZ PARA OCUPAR EL SILLÓN XXIX COMO INDIVIDUO DE NÚMERO

En Sesión Extraordinaria del jueves 11 de julio de 2024 se presentó el Trabajo de Incorporación del Dr. José Luis Cevallos González (Figura 7) para ocupar el Sillón XXIX de Individuo de Número. Se realizó desde el pasillo de entrada de la Academia Nacional de Medicina, la Marcha Académica encabezada por el recipiendario acompañando a la Junta Directiva y al Cuerpo de Académicos, hasta llegar al Paraninfo del Palacio de Las Academias. El Señor Secretario Académico Dr. Andrés Soyano López inició la Sesión, notificando a la Presidente que estaba conforme el cuórum para iniciar el Acto, posterior a lo cual se dio inicio al programa con la Juramentación del Dr. José Luis Cevallos González. Fue escoltado hasta el Presidium donde la Presidente procedió a tomarle el juramento de

Ley, colocarle la Medalla Académica y entregarle el Diploma que le confiere la condición de Individuo de Número Incorporado para ocupar el Sillón de la Academia Nacional de Medicina. Seguidamente fue conducido al Púlpito de Santo Tomas a Pronunciar su discurso de Incorporación.

Destacó en su disertación que varios aspectos contribuyeron a mi formación personal y profesional, por un lado las enseñanzas sobre ciencias naturales del Hno. Ginés en el Colegio de La Salle de Tienda Honda, miembro por cierto, de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales. El haber sido becado como Estudiante Asistente del Laboratorio de Bioquímica del IVIC, durante mis estudios de medicina, bajo la dirección del Dr. Karl Gaede y haber cursado la Especialización en Medicina Interna en la UCV, y de Endocrinología en la Escuela de Medicina de Harvard, en el Massachusetts General Hospital (MGH) y por otra parte haber sido cofundador de los estudios de Bioingeniería en la Universidad Simón Bolívar, junto con el Ing. Enrique Tejera Rodríguez, al introducir en el pensum de la carrera de Ingeniería Electrónica, la materia Bioelectrónica. Además contribuyó a mi formación humanística, el haber cursado dos años de Psicología en la UCV, durante los dos primeros años de la carrera médica.

En todo este discurrir en lo investigativo, formó parte del equipo que en escala nacional, evaluó, constató y legisló, sobre la existencia de Enfermedad por Deficiencia de Yodo (EPDY) en nuestros Andes, para su prevención y control, coordinado por el Instituto Nacional de Nutrición (INN), y auspiciado por el International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders & United Nations Children's Fund (UNICEF), OPS, OMS, lo que condujo a que en 1999, Venezuela fuera declarada "Libre virtualmente de EPDY." Tuve la oportunidad igualmente de estudiar la función tiroidea en la etnia amazónica Yanomami, con quienes conviví por dos semanas en un Chabono, junto con endocrinólogos investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins, EE.UU, dado que existían estudios previos por el Dr. Marcel Roche, de deficiencia de yodo en esa área.

Luego manifestó que estamos actualmente en un país depauperado en forma planificada y

sistemática Física, Mental y Moralmente, con Educación, Salud y Alimentación precarias, con destrucción preconcebida de las Instituciones y de la urdimbre del tejido social, trastocado en súbdito de una tiranía caribeña y aliado de otras tantas tiranías allende los mares. Una situación que pronto nos corresponderá a nosotros mismos reconstruir, junto con nuestros hijos y nuestros nietos que aún permanecen en nuestra tierra y los que puedan regresar a ella. Un pequeño pero significativo ejemplo, que como universitario Ucevista me atañe, ha sido el reciente cierre del Laboratorio de Investigaciones Clínicas de la Facultad de Medicina de la UCV, el cual dirigí por casi cincuenta años, debido a entre otras causas, a falta de presupuesto para renovar su personal conformado por Químicos, Biólogos, Bioanalistas y Farmacéuticos. Laboratorio que prestaba servicios altamente especializados de Investigación, Docencia y Asistencia, a estudiantes de posgrado, profesores en su ascenso y a la comunidad del Hospital Universitario y de la gran Caracas.

Puertas adentro, en la ANM, debemos dedicarnos a promover, estimular y captar la generación de relevo, de entre los estudiantes de Medicina de Pre y Posgrado y en los que están ya en un tercer nivel de formación, estimulándolos a hacer su doctorado, para que opten a pertenecer a la Academia. En tal sentido he propuesto ante la Comisión de Maestría y Doctorado de la Facultad de Medicina de la UCV, de la cual formo parte como Asesor, y ante los miembros de esta Academia, que además de hacer proselitismo en tal sentido, acepten tutoriar tesis de Maestría y Doctorado a médicos que lo soliciten, propuesta que ha sido aceptada por loa Académicos con beneplácito. Esta actividad redundará en mutuo beneficio en general y en particular para la Academia, a los efectos de disponer de doctores interesados en ingresar a la misma, como Miembros Correspondientes, y solucionar de esta forma, la escasez de aspirantes calificados a formar parte de ella, y más aún ante la palpable diáspora de médicos que estamos viviendo en la actualidad.

Luego de terminar su discurso el Dr. José Luis Cevallos González fue conducido a su puesto protocolar de donde fue retirada la cinta tricolor, para recibir al nuevo ocupante del Sillón XXIX.



Figura 7. Dr. José Luis Cevallos González.



Figura 8. Dr. Claudia Blandenier de Suárez.

A continuación la Académica, Dra. Claudia Blandenier de Suárez (Figura 8) procedió a dar el discurso de bienvenida. Manifestó en su bienvenida que el Dr. Cevallos González, es Médico, Doctor en Ciencias Médicas, Internista y Endocrinólogo, profesor e investigador de dos Universidades: de la Universidad Central de Venezuela y de la Universidad Simón Bolívar, Caracas. Desde el año 2020, fue Miembro Correspondiente Nacional número 4, de nuestra Academia. Su actuación científica no solo es afamada en nuestro país, sino que ha traspasado nuestras fronteras y es un investigador prestigioso solicitado internacionalmente. El Dr. Cevallos reconoce con humildad, que su actuación profesional siempre fue acompañada de un valioso equipo formado de profesionales como, Farmacéuticos, Químicos, Biólogos y colegas Endocrinólogos.

José Luis, inició sus estudios de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, en 1957. Su vocación por la investigación comenzó cuando, siendo

estudiante de medicina, se le dio la oportunidad de ser Asistente becado en el Laboratorio del Centro de Biofísica y Bioquímica en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), donde asistió puntualmente durante las vacaciones de sus estudios médicos (1960-1963), demostrando una disposición excepcional hacia el estudio y el aprendizaje, no común en un joven. Allí, junto a uno de los primeros científicos de este Centro, el alemán Dr. Karl Gaede, también llamado el Padre de la Bioquímica, José Luis, se entrenó en la realización de técnicas analíticas de Enzimología y Cromatografía de las hormonas tiroideas entre otros procedimientos. Estas vivencias sentidas durante la iniciación de su carrera médica, lo orientaron definitivamente hacia la investigación de las Endocrinopatologías, especialmente sobre las enfermedades tiroideas desde todo punto de vista.

Una vez graduado de Médico Cirujano, realiza el Internado Rotatorio por concurso, del Hospital Universitario de Caracas (HUC) y ejerce como Médico Residente de Medicina (1963-1966). Durante esta etapa obtiene un certificado del Consejo Educativo para Graduados de Médicos Extranjeros de la Federación de los Boards

Médicos de los Estados Unidos (Educational Council for Foreign Medical Graduates, ECFMG, USA, Federation of States Medical Boards of the United States), el cual le permitiría ejercer la medicina en ese país. En el año 1966, el Dr. Cevallos, ingresa por concurso, al Curso de Especialización en Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Escuela Luis Razetti, el cual realizó brillantemente y obtiene el diploma de Médico Internista y/o, Especialista en Medicina Interna (1968). Durante su posgrado, en el año 1967, realiza un curso de Capacitación Pedagógica, en la Escuela de Educación, Facultad de Humanidades UCV y un curso de Genética en la Facultad de Medicina en 1968. El Dr. Cevallos considera que, durante su formación como médico internista, el maestro Dr. Antonio Sanabria, fue uno de sus profesores más allegados, quien ejercería sobre él, una influencia favorable hacia la investigación y la clínica.

para acortar aquel brutal momento; por otra parte, no raramente el intenso dolor desencadenaba un estado de shock que terminaba con la vida del paciente. El riesgo operatorio disminuyó grandemente gracias a las comunicaciones de Lister y Semmelweis, el primero mediante las pulverizaciones de ácido fénico y su empleo en las heridas, el segundo en evitar la contaminación de estas; quedaba un gran escollo por eliminar, el dolor durante la intervención. Se hace un relato de los diversos pioneros de la anestesia, Wells, Jackson, Morton y Crawford Long; se crea una disputa sobre quien fue el precursor de esta y diversas situaciones que se crearon sobre el particular. El porqué de la difusión de uno de ellos y la aclaratoria sobre quien recae ese extraordinario beneficio para la humanidad.

RESÚMENES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS

Sesión Ordinaria del jueves 18 de julio de 2024

Preside: Dr. Huniades Urbina-Medina

**Conferencia: El descubrimiento de la anestesia:
pioneros y polémicas**

**Ponente: Dr. Claudio Aoñin Soulie (Figura 9),
Individuo de número, Sillón XXVI**



Figura 9. Dr. Claudio Aoñin Soulie.

RESUMEN

Esta presentación tiene por objeto exponer la polémica que se originó por el descubrimiento de la anestesia en el ser humano en la década de los 40 del siglo XIX, quienes fueron los pioneros de la misma, establecer el precursor y quien por primera vez la realizó. La sola idea de someterse a una intervención quirúrgica era aterradora, estar atenazado por los llamados hombres fuertes mientras el bisturí cortaba la piel y continuaba su rumbo, causando dolores insufribles, por lo cual el cirujano debía actuar con la máxima rapidez